



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Risperidon, sulpiryd, aripiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam we wskazaniu: „zespół Tourette’a”

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją
ze środków publicznych leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.13.2018

Data ukończenia: 6 sierpnia 2018 r.

Wykaz skrótów

AACP	Amerykańska Akademia Psychiatrii Dzieci i Młodzieży (ang. <i>American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i>)
AIMS	Skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
AMSTAR	Narzędzie służące do oceny jakości przeglądów systemtycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
C-GAS	Skala ogólnej oceny dzieci (ang. <i>Children's Global Assessment Scale</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CGI	ogólne wrażenie kliniczne (ang. <i>Clinical Global Impressions</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
COX	oksydaza cytochromowa (ang. <i>cyclooxygenase</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
ECG	elektrokardiogram (ang. <i>electrocardiogram</i>)
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESRS	Skala oceny objawów pozapiramidowych (ang. <i>Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i>)
ESSTS	Europejskie Towarzystwo Badań nad zespołem Tourette'a (ang. <i>European Society for the Study of Tourette syndrome</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
IS	istotne statystycznie
MD	różnica średnich (ang. <i>Mean Difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NS	nieistotne statystycznie
QT	odstęp między początkiem fali Q a końcem fali T w elektrokardiogramie
QTc	QT skorygowane o częstość akcji serca
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. <i>Risk Ratio</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>Standardized Mean Difference</i>)
TS	Zespół Tourette'a (ang. <i>Tourette syndrome</i>)
TSSS	Skala nasilenia zespołu Tourette'a (ang. <i>Tourette Syndrome Severity Scale</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)

YGTSS	Globalna Skala Nasilenia Tików z Yale (ang. <i>Yale Global Tic Severity Scale</i>)
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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
2.2.1. Interwencja oceniana	13
2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie	19
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	20
2.2.2. Alternatywne technologie medyczne.....	22
2.3. Liczebność populacji	22
3. Opinie ekspertów.....	23
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	23
4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	23
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	26
5.1. Analiza kliniczna.....	26
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	26
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	26
5.1.3. Przegląd rejestru badań klinicznych.....	34
5.1.4. Dodatkowe informacje.....	34
5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania	47
6. Finansowanie ze środków publicznych	48
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	48
6.2. Wydatki płatnika publicznego.....	51
7. Podsumowanie	52
8. Piśmiennictwo	55
9. Załączniki	56
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	56
9.2. Diagram PRISMA.....	63
9.3. Informacje dotyczące finansowania poszczególnych substancji	64
9.4. Szczegółowe dane dotyczące warunków finansowania analizowanych substancji czynnych na podstawie Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.....	65

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMIT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego</i>	2018-07-18 PLA.4604.292.3.2018MB IK: 1361652/MB
<i>Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej: Risperidon, Sulpiryd, Arypiprazol, Zyprazydon, Olanzapina, Kwetiapina, Klonidyna, Topiramát, Klonazepam</i>	
<i>Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu): Inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „zespół Tourette’a”.</i>	

Typ zlecenia:

Na podstawie art. 31 n ust 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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:

risperidon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne risperidon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ze względu na dużą ilość zostały przedstawione w formie uproszczonej w tabeli poniżej, natomiast szczegółowe dane zamieszczono w załączniku nr 9.4 (plik Excel).

Tabela 1. Wykaz omawianych substancji czynnych

Substancja czynna	Nazwa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Podmiot odpowiedzialny
Risperidonum	Orizon	Schizofrenia		HORIZON THERAPEUTICS LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Risperidonum	Ranperidon	Schizofrenia		RANBAXY SP. Z O.O., POLSKA
Risperidonum	Risperidon Vipharm	Schizofrenia		VIPHARM S.A., POLSKA
Risperidonum	Risperidone Farmax	Schizofrenia		SVUS PHARMA A.S., CZECHY

Risperidonum	Risperon	Schizofrenia		PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE LEK-AM SP. Z O.O., POLSKA
Risperidonum	Rispolept	Schizofrenia		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
Risperidonum	Rispolept Consta	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
Risperidonum	Ryspolit	Schizofrenia		ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Risperidonum	Speridan	Schizofrenia		ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Risperidonum	Torendo Q-Tab	Schizofrenia		KRKA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Sulpiridum	Sulpiryd Teva	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Aripiprazolum	Aribit	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA, POLSKA
Aripiprazolum	Aribit ODT	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA, POLSKA
Aripiprazolum	Aricogan	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		G.L. PHARMA GMBH, AUSTRIA
Aripiprazolum	Aripilek	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE LEK-AM SP. Z O.O., POLSKA
Aripiprazolum	Aripiprazole Accord	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
Aripiprazolum	Aripiprazole Mylan Pharma	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		MYLAN S.A.S., FRANCJA
Aripiprazolum	Aripiprazole NeuroPharma	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		NEURAXPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, NIEMCY
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		SANDOZ GMBH, NIEMCY
Aripiprazolum	Aripiprazole STADA	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
Aripiprazolum	Aripiprazole SymPhar	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
Aripiprazolum	Aripiprazole +pharma	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		+PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
Aripiprazolum	Aripiprazole Zentiva	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		Zentiva, k.s. Czechy
Aripiprazolum	Aripsan	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		PRO.MED.CS PRAHA A.S., CZECHY

Aripiprazolum	Arypiprazol Glenmark	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
Aripiprazolum	Aryzalera	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
Aripiprazolum	Asduter	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		VIPHARM S.A., POLSKA
Aripiprazolum	Explemed	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		PROTERAPIA SP. Z O.O., POLSKA
Aripiprazolum	Explemed Rapid	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		PROTERAPIA SP. Z O.O., POLSKA
Aripiprazolum	Lemilvo	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Aripiprazolum	Preheftari	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		BIOTON S.A., POLSKA
Ziprasidonum	Zypsila	Schizofrenia		KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
Olanzapinum	Egolanza	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Olanzapinum	Olanzapin Actavis	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Olanzapinum	Olanzapina Mylan	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
Olanzapinum	Olanzapina STADA	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
Olanzapinum	Olanzapine Apotex	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
Olanzapinum	Olanzapine Lekam	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE LEK- AM SP. Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Olanzapine Mylan	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
Olanzapinum	Olanzaran	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Olanzaran	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Olanzin	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Olazax	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
Olanzapinum	Olazax Disperzi	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
Olanzapinum	Olpinat	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Olzapin	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	PRZEDSIĘBIORSTWO

				FARMACEUTYCZNE LEK-AM SP. Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Ranfren	Schizofrenia	choroba Huntingtona	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Synza	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	+PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
Olanzapinum	Zalasta	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
Olanzapinum	Zolafren	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Zolafren-swift	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Olanzapinum	Zolaxa	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Olanzapinum	Zolaxa Rapid	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Olanzapinum	Zopridoxin	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Olanzapinum	ZypAdhera	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego		ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA
Quetiapinum	Atrolak	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA Brytania
Quetiapinum	Bonogren	Schizofrenia	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	VIPHARM S.A., POLSKA
Quetiapinum	Bonogren	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa		VIPHARM S.A., POLSKA
Quetiapinum	Etiagen	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa		GENERICS (UK) LTD., WIELKA Brytania
Quetiapinum	Etiagen	Schizofrenia	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	GENERICS (UK) LTD., WIELKA Brytania
Quetiapinum	Kefrenex	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	AXXON SP. Z O.O., POLSKA
Quetiapinum	Ketilept	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	DELFAARMA SP. Z O.O., POLSKA
Quetiapinum	Ketilept Retard	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY

Quetiapinum	Ketipinor	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	ORION CORPORATION, FINLANDIA
Quetiapinum	Ketrel	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	CELON PHARMA S.A., POLSKA
Quetiapinum	Kvelux SR	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		SANDOZ GMBH, NIEMCY
Quetiapinum	Kventiax	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
Quetiapinum	Kwetaplex	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Quetiapinum	Pinexet	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA, POLSKA
Quetiapinum	Quentapil	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z ośpieniem	NEURAXPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, NIEMCY
Quetiapinum	Setinin	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		+PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
Quetiapinum	Symquel XR	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
Clonidinum	Iporel	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzieñ wydania decyzji		PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA
Topiramatum	Epiramat	Padaczka oporna na leczenie		FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA
Topiramatum	Epitoram	Padaczka oporna na leczenie		APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
Topiramatum	Etopro	Padaczka oporna na leczenie		ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Topiramatum	Oritop	Padaczka oporna na leczenie		ORION CORPORATION, FINLANDIA
Topiramatum	Topamax	Padaczka oporna na leczenie		JANSSEN-CILAG PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
Topiramatum	Topiramát Bluefish	Padaczka oporna na leczenie		BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
Topiramatum	Toramát	Padaczka oporna na leczenie		GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY

Clonazepamum	Clonazepamum TZF	Padaczka	TARCHOMIŃSKIE ZAKŁADY FARM. POLFA S.A., POLSKA
--------------	---------------------	----------	--

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. oraz ChPL dla poszczególnych produktów leczniczych

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem z dnia 16 lipca 2018 r. znak PLA.4604.292.3.2018MB Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych substancji czynnych:

- **rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam**

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „**zespół Tourette’a**”.

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne (rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam w w/w wskazaniu nie były przedmiotem oceny w Agencji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 2 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania na posiedzenie Rady nie otrzymano żadnej opinii.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: F95.2

Zespół Gillesa de la Tourette`a jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. Tiki mogą występować wiele razy w ciągu dnia (zazwyczaj w seriach), prawie codziennie lub z przerwami, przy czym okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy. Choroba może być zdiagnozowana, jeśli rozpoczęła się przed 21 r.ż.

Epidemiologia

Zespół Tourette`a występuje bardzo rzadko i stanowi najczęstszą przyczynę tików. Według Rowland 2008 częstość występowania zespołu Tourette`a w populacji w wieku dojrzewania wynosi: dla chłopców 5 na 10 000 osób, natomiast w populacji dziewcząt 3 na 10 000 osób. W populacji ogólnej tiki występują z częstością 1 – 2%. Zespół Tourette`a występuje we wszystkich kulturach oraz grupach etnicznych (3-4 razy częściej wśród mężczyzn niż kobiet).

Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza choroby nie jest poznana. Istnieją przypuszczenia dotyczące zwiększonego gromadzenia dopaminy i jej uwalniania w prądkowiu oraz hipoteza autoimmunologiczna, w której jako przyczynę choroby upatruje się zakażenie paciorkowcem. Istnieje również prawdopodobieństwo, iż choroba ma podłoże genetyczne.

Obraz kliniczny

Syndrom Tourette`a pojawia się nagle między 2. a 15. rokiem życia, najczęściej występuje w wieku 7 lat. Pierwszymi objawami są zazwyczaj tiki motoryczne twarzy: mruganie oczami lub wykrzywanie ust. Z biegiem czasu pojawiają się tiki bardziej złożone, takie jak: oblizywanie się, pociąganie nosem, plucie, uderzanie, podskakiwanie, itp. Tiki wokalne zazwyczaj pojawiają się nieco później, przeciętnie w wieku 11 lat.

Zmienność objawów następuje wraz z upływem czasu, dotyczy lokalizacji anatomicznej, liczby, częstotliwości, złożoności oraz nasilenia tików. Tiki mogą się nasilać lub zmniejszać, mogą następować także okresy remisji. Na nasilenie tików może mieć wpływ szereg różnych czynników. Zaliczyć do nich można: stres, uczucie: niepokoju, znużenia, zmęczenia, rozdrażnienia, podekscytowania, a także stosowanie niektórych substancji chemicznych, takich jak: alkohol, kofeina czy amfetamina.

Tiki można podzielić na proste (krótkotrwały skurcz) i złożone (nagłe, skoordynowane, mimowolne ruchy, często poprzedzone nieprzyjemnym odczuciem, które zmniejsza się po wykonaniu czynności). Istnieje możliwość krótkotrwałego powstrzymania tików, co wiąże się z odczuwaniem zwiększonego napięcia, a następnie zwiększeniem objawów.

Najczęściej tiki osiągają swoją maksymalną intensywność w wieku ok. 10 lat, po tym okresie mogą zacząć się zmniejszać.

U wielu chorych mogą również występować zaburzenia uwagi i koncentracji.

Rokowanie

Zespół Tourette'a jest zaburzeniem przewlekłym. Tiki mogą różnić się u poszczególnych osób stopniem intensywności – objawy choroby mogą być łagodne i pozwalają na prowadzenie normalnego stylu życia. Część pacjentów może nie być świadoma swojej choroby. Tiki mijają u połowy pacjentów do 18 r.ż. W ciężkich przypadkach choroba jest przyczyną wyraźnego zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole, w pracy, a także w innych ważnych sferach życia i trwa do końca życia. Najczęściej jednak zaburzenie to przybiera umiarkowaną postać.

Leczenie i cele leczenia

Sposób leczenia pacjentów zależy od rodzaju i stopnia nasilenia objawów.

Większość ludzi z Zespołem Tourette'a nie wymaga leczenia farmakologicznego. Niemniej jednak, gdy objawy choroby są bardzo nasilone, a tiki w znacznym stopniu utrudniają normalne funkcjonowanie stosuje się środki farmakologiczne.

W przypadku osób, cierpiących na Zespół Tourette'a, stosuje się głównie neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne. Stosowane są: haloperydol, sulpiryd, tiapryd, klozapina, topiramát. Żaden środek farmakologiczny nie powoduje trwałego i całkowitego wyeliminowania tików. Co więcej, działanie leków niesie za sobą wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ubocznych (sztywność i drżenia mięśni, kłopoty z koncentracją uwagi, osłabienie funkcji poznawczych, bezsenność, niepokój nocny, suchość w ustach, bóle i zawroty głowy, nudności, utrata apetytu, zmęczenie, kłopoty ze snem). Dlatego ważne jest, aby leczenie było zindywidualizowane.

Poza wyżej wymienionymi metodami stosuje się również EEG-Biofeedback. Jest to rodzaj terapii, dzięki której pacjent, w sposób świadomy, uczy się zmieniać wzorzec wytwarzanych w mózgu fal tak, aby mózg pracował wydajniej i szybciej. Sygnał EEG z jednego lub dwóch punktów jest przetwarzany na zrozumiałą dla pacjenta formę graficzną (wykresu, animacji, gry wideo, puzzli, filmu DVD) i jest odzwierciedleniem stanu umysłu pacjenta. Dzięki temu sprzężeniu zwrotnemu, pacjent wie, kiedy np. jest skoncentrowany, a kiedy nie. Pozwala to nauczyć się kontrolowania reakcji własnego mózgu, a dzięki temu takiego modyfikowania jego pracy, aby funkcjonował efektywnie.

Źródło: Opracowanie Nr: OT.4311.9.2017;

2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – ARYPIPAZOL – na podstawie ChPL Abilify i Abilify Maintena

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Abilify Maintena 300 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu	Abilify 5 mg, tabletki Abilify 10 mg tabletki, Abilify 15 mg, tabletki, Abilify 30 mg, tabletki
Substancja czynna	arypiprazol	
Droga podania	podanie domięśniowe	podanie doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.11.2013 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 04.06.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.06.2009 r.
Kod ATC	N05AX12	
Mechanizm działania	Skuteczność arypiprazolu jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoniny 5HT1a oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoniny 5HT2a. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoniny pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.	
Zarejestrowane wskazania	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Abilify Maintena jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Abilify jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej • epizodów maniackich o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniackim u dorosłych, u których występują głównie epizody maniackie i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem • epizodów maniackich o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa i dawka podtrzymująca produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 400 mg. Jeśli występują działania niepożądane po podaniu dawki 400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg raz na miesiąc.	Dorośli <ul style="list-style-type: none"> • Schizofrenia: zalecana dawka początkowa to 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg. • Epizody maniackie w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: zalecaną dawką początkową to 15 mg produktu raz na dobę, niezależnie od posiłków jako monoterapię lub w leczeniu skojarzonym. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg. • Zapobieganie nawrotom epizodów maniackich w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniackich u pacjentów, którzy stosują arypiprazol w monoterapii lub w terapii skojarzonej, należy kontynuować leczenie stosując ustaloną dawkę. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie,

		<p>należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej oraz epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej: zalecana dawka to 10 mg na dobę podawane niezależnie od posiłków.</p>
--	--	--

Źródło: ChPL Abilify i Abilify Maintena

Tabela 3. Charakterystyka ocenianej interwencji – SULPIRYD – na podstawie ChPL Sulpiryd Teva

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Sulpiryd Teva, kapsułki twarde, 100 mg Sulpiryd Teva, kapsułki twarde, 50 mg Sulpiryd Teva, tabletki, 200 mg
Substancja czynna	sulpiryd
Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.1992
Kod ATC	N05A LO1
Mechanizm działania	Sulpiryd jest pochodną benzamidową, która różni się budową strukturalną od fenotiazyn, butyrofenonów i tioksatun. Pod względem wpływu na zachowanie i biochemię sulpiryd ma niektóre właściwości wspólne z klasycznymi neuroleptykami, wskazujące na jego antagonizm w stosunku do receptorów dopaminowych w mózgu. Jedną z cech sulpirydu jest dwutorowe działanie, zarówno jako lek przeciwdepresyjny, jak i przeciwpsychotyczny. Efekty uspokojenia, działanie blokujące receptory alfa i objawy pozapiramidowe są słabiej zaznaczane niż w przypadku klasycznych neuroleptyków typu fenotiazyn.
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Ostre i przewlekłe psychozy w schizofrenii, zwłaszcza z objawami upośledzenia aktywności • Przewlekłe psychozy alkoholowe, zaburzenia psychosomatyczne • Zaburzenia depresyjne, gdy leczenie innymi lekami przeciwdepresyjnymi jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania • Migrena i zawroty głowy o różnej etiologii (m.in. w chorobie Meniere'a) • Wspomagająco w terapii uzależnienia alkoholowego
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na sulpiryd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Guza chromocłonnego; rozpoznany lub podejrzenie rozpoznania • Ostrej porfirii • Guzów związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny (np. gruczolak przysadki, rak piersi) • Jednoznacznego stosowania lewodopy • Karmienie piersią
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Dawka początkowa wynosi od 400 do 800 mg na dobę i podawana jest w dwóch dawkach podzielonych (rano i wczesnym wieczorem) w zależności od objawów. • W przypadku pacjentów o przewarżających objawach pozytywnych (np. omamy, urojenia) zaleca się zwiększenie dawki od 400 mg dwa razy na dobę wzwyż. • W przypadku zaburzeń depresyjnych dawka początkowa wynosi od 50 do 150 mg na dobę, a później od 150 do 300 mg na dobę • Zaburzenia psychosomatyczne – 150 do 300 mg na dobę • Migreny i zawroty głowy – zwykle od 50 do 200 mg na dobę.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulpiryd Teva

Tabela 4. Charakterystyka ocenianej interwencji – OLANZAPINA – na podstawie ChPL Olanzapin Actavis

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Olanzapin Actavis, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg Olanzapin Actavis, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 10 mg, Olanzapin Actavis, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg Olanzapin Actavis, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg,
Substancja czynna	olanzapina
Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2009
Kod ATC	N05A H03
Mechanizm działania	Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych. W przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe

	wysycenie receptorów 5HT2A niż receptorów dopaminergicznych D2. Ponadto badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowi receptorów D2
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> leczenie schizofrenii skuteczna w długotrwałym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii. w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. u pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, jest ona wskazana w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.
Dawkowanie	Schizofrenia: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę. Epizod manii: dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę w pojedynczej dawce w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej. Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej - zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg na dobę.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Olanzapin Actavis

Tabela 5. Charakterystyka ocenianej interwencji – ZYPRAZYDON – na podstawie ChPL Zypsila

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Zypsila, kapsułki twarde, 80 mg Zypsila, kapsułki twarde, 20 mg Zypsila, kapsułki twarde, 40 mg Zypsila, kapsułki twarde, 60 mg
Substancja czynna	zyprazydon
Droga podania	Doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2009 r.
Kod ATC	N05AE04
Mechanizm działania	Zyprazydon wykazuje duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotoninerdycznych typu 2A (5HT2A). Działa także na receptory serotoninerdyczne 5HT2C, 5HT1D i 5HT1A, przy czym jego powinowactwo do miejsc wiążących tych receptorów jest równe lub większe od powinowactwa do receptora typu D2. Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo spowodowane skojarzeniem powyższych aktywności antagonistycznych.
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> leczeniu schizofrenii u dorosłych. leczeniu maniakałnych i mieszanych epizodów o umiarkowanej ciężkości w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym u dorosłych, dzieci i młodzieży
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Stwierdzona nadwrażliwość na zyprazydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Stwierdzone wydłużenie odstępu QT, Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, Świeży zawał mięśnia sercowego, Niewyrównana niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca leczone lekami przeciw arytmicznymi z grupy IA i III Jednoczesne leczenie lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciw arytmiczne z grupy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mesorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatifloksacyna, moksifloksacyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertindol, cyzapryd
Dawkowanie	Dorośli W leczeniu fazy zaostrzenia schizofrenii i epizodu manii w zaburzeniu dwubiegunowym zalecana dawka 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. Jeżeli jest to wskazane, maksymalną zalecaną dawkę można stosować już od 3 dnia leczenia.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Zypsila

Tabela 6. Charakterystyka ocenianej interwencji – KWETIAPINA – na podstawie ChPL Bonogren

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Bonogren, tabletki powlekane, 100 mg Bonogren, tabletki powlekane, 200 mg Bonogren, tabletki powlekane, 25 mg Bonogren, tabletki powlekane, 300 mg
Substancja czynna	kwetiapina

Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2009
Kod ATC	N05A H04
Mechanizm działania	Kwetiapina i jej aktywny metabolit norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptora serotoninowego (5HT ₂) oraz do receptorów dopaminowych (D ₁ i D ₂). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują również duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α 1-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α 2adrenergicznych i serotoninowych 5HT _{1A}
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • schizofrenii, • choroby afektywnej dwubiegunowej • z epizodami maniakalnymi o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, • z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, • zapobiegawczo w nawrotach choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi odpowiadającymi klinicznie na leczenie kwetiapiną.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na kwetiapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak: inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybiczne z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon.
Dawkowanie	<p>DOROŚLI</p> <p>W leczeniu schizofrenii całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3), 300 mg (dzień 4) – 2 razy na dobę. Od czwartego dnia dawkę należy zwiększać do dawki skutecznej wynoszącej zazwyczaj od 300 do 450 mg na dobę.</p> <p>Leczenie epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej - Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3), 400 mg (dzień 4). Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej wynoszącej 800 mg w szóstym dniu leczenia.</p> <p>Leczenie epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej- Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4). Zalecana dzienna dawka to 300 mg.</p> <p>Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej- W celu zapobiegania nawrotom epizodów manii, mieszanych lub depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy odpowiedzieli na leczenie kwetiapiną, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. Dawka może być następnie modyfikowana, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg, podawana dwa razy na dobę.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku- Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy wiekowej, szczególnie na początku leczenia.</p> <p>Młodzież i dzieci – nie zalecane</p>

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Bonogren

Tabela 7. Charakterystyka ocenianej interwencji – KLONIDYNA – na podstawie ChPL Iporel

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Iporel, tabletki, 75 mikrogramów
Substancja czynna	klonidyna
Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.1987
Kod ATC	C02AC01
Mechanizm działania	Klonidyna jest agonistą presynaptycznego receptora α 2-adrenergicznego. Hamuje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, zarówno obwodowych jak i ośrodkowych, co prowadzi do rozkurczu naczyń i obniżenia ciśnienia tętniczego. W większych stężeniach może pobudzać receptory α 1adrenergiczne powodując przejściowy wzrost ciśnienia.
Zarejestrowane wskazania	Nadciśnienie tętnicze pierwotne i wtórne wszystkich stopni ciężkości
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Stosowanie u dzieci w wieku do 12 lat
Dawkowanie	Początkowo 75 μ g 2 razy na dobę. W razie potrzeby dawkę produktu leczniczego można stopniowo zwiększać, co drugi lub co trzeci dzień, do dawki optymalnej dla pacjenta. Wynosi ona zazwyczaj od 300 μ g do 1200 μ g na dobę.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Iporel

Tabela 8. Charakterystyka ocenianej interwencji – TOPIRAMAT – na podstawie ChPL Oritop

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Oritop, tabletki powlekane, 100 mg Oritop, tabletki powlekane, 50 mg Oritop, tabletki powlekane 25 mg
Substancja czynna	topiramát
Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009
Kod ATC	N03 AX11
Mechanizm działania	Potencjały czynnościowe wielokrotnie wywołane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramát w sposób czasowo zależny, sugerując blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramát zwiększa częstość z jaką kwas γ -amino masłowy (GABA) aktywuje receptory GABAA i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramát nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika. Topiramát antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzania działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwas kainowy/ kwas α -amino-3-hydroksy-5- metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-Dasparaginianu (NMDA) w podtypie receptora NMDA.
Zarejestrowane wskazania	Monoterapia częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów klonicznie-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat. Terapia uzupełniająca u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi tonicznie-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta Topiramát jest wskazany w zapobieganiu migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramát nie jest zalecany w leczeniu ostrego bólu głowy.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Zapobieganie migrenom u kobiet w ciąży oraz kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.
Dawkowanie	Monoterapia padaczki Dorośli - Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg na noc przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25 lub 50 mg na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę do 200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobowo- 500 mg Dzieci i młodzież – zaczynając od 0,5 do 1mg/kg masy ciała dawka winna się stopniowo zwiększać. Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat wynosi 100 mg na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie. Terapia uzupełniająca w leczeniu padaczki Dorośli- Stosowanie produktu należy rozpocząć od dawki 25-50 mg na noc przez jeden tydzień. Dawka 200 mg stanowiła najmniejszą skuteczną dawkę leczniczą, jako terapia uzupełniająca w badaniach klinicznych. Typowa dawka dobowo produktu wynosi 200–400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Dzieci i młodzież (2 lata i wyżej) -Zalecana całkowita dawka dobowo w terapii uzupełniającej wynosi około 5 do 9 mg/kg masy ciała na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg podawanych na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę by uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie. Migrena Dorośli- Zalecana całkowita dawka dobowo topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na dobę, w odstępach jednodniowych.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Oritop

Tabela 9. Charakterystyka ocenianej interwencji – KLONAZEPAM – na podstawie ChPL Clonazepamum TZF

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Clonazepamum TZF , tabletki, 0,5mg Clonazepamum TZF , tabletki, 2mg
Substancja czynna	klonazepam
Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.03.1986
Kod ATC	N03AE01
Mechanizm działania	Działa na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego- przede wszystkim układ limbiczny i podwzgórze . Nasila hamujące działanie neuronów GABA energetycznych w obrębie kory mózgowej,

	hipokampu, mózdzku, rdzenia i innych struktur OUN. Działanie to polega na zmianie czułości receptora GABA-energicznego, co powoduje zwiększenie powinowactwa tego receptora do kwasu gamma-aminomasłowego, który jest endogennym neuroprzekaznikiem hamującym. W wyniku aktywacji receptora benzodiazepinowego lub GABA-A jest zwiększenie napływu jonów chloru do wnętrza neuronu przez kanał chlorkowy.
Zarejestrowane wskazania	Padaczka u dorosłych i u dzieci- napady uogólnione, akinetyczne, mikrokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe).
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na pochodne benzodiazepinu lub którąkolwiek z substancji pomocniczych • Ciężka niewydolność oddechowa • Ciężka niewydolność wątroby • Miastenia • Ostra Porifiria • Zatrucie alkoholem • Zespół bezdechu sennego
Dawkowanie	<p>Dorośli- dobową dawkę początkową nie powinna przekraczać 1,5 mg. Klonazepam należy podawać w 3 podzielonych dawkach. W równych odstępach czasowych . Dawkę powinno się stopniowo zwiększać stopniowo o 0,5 mg do 1 mg co 3 dni, w zależności od reakcji pacjenta, aż do ustawienia dawki podtrzymującej wynoszącej zwykle 4 mg do 8 mg na dobę. Maksymalna dobową dawką podtrzymująca nie powinna przekraczać 20 mg i należy ją osiągnąć w 2 do 4 tygodni leczenia.</p> <p>Dzieci – początkowa dawka u dzieci od 1 do 5 lat wynosi 0,25 mg/dobę, a u dzieci starszych 0,5 mg/dobę. Dawka podtrzymująca dla tych pierwszych winna wynosić 1-2 mg/dobę. Dla starszych zaś 2-4 mg/dobę.</p>

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Clonazepamum TZF

Tabela 10. Charakterystyka ocenianej interwencji – RYSPERYDON – na podstawie ChPL Risperon

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Risperon, tabletki powlekane, 1 mg Risperon, tabletki powlekane, 2 mg Risperon, tabletki powlekane, 3 mg Risperon, tabletki powlekane, 4 mg
Substancja czynna	rysperydon
Droga podania	doustnie
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2004
Kod ATC	N05AX08
Mechanizm działania	Charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT ₂ i dopaminergicznym D ₂ . Rysperydon wiąże się także z receptorami α ₁ -adrenergicznymi i z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H ₁ i receptorami α ₂ -adrenergicznymi.
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie schizofrenii • leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. • w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a, w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, nie reagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób. • w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu nasilonej 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.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Dawkowanie	<p>Schizofrenia</p> <p>Dorośli- Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. a. Przeciętą, optymalną dawką leczniczą zazwyczaj wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę.</p> <p>Pacjenci w wieku podeszłym- Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Dzieci i młodzież – nie zaleca się</p> <p>Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych</p> <p>Dorośli- raz na dobę; dawka początkowa to 2 mg. Dawkę u można dostosowywać indywidualnie w zakresie od 1 mg do 6 mg na dobę w zależności od skuteczności i tolerancji u każdego pacjenta.</p> <p>Pacjenci w wieku podeszłym- Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Dzieci i młodzież – nie zaleca się</p> <p>Uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a w stopniu umiarkowanym do</p>

	ciężkiego zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę. Optymalna 4 dawka dla większości pacjentów wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę.
--	---

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Risperon

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018.51), obecnie substancje czynne: rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam finansowane są we wskazaniach: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa i padaczka, natomiast w ramach wskazań off-label olanzapina finansowana jest w chorobie Huntingtona, natomiast kwetiapina w „ zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem”. Szczegółowe informacje patrz rozdz. 2.2.1.1 oraz załącznik 9.3.

Aktualnie (na podstawie powyższego Obwieszczenia MZ) na wykazie refundowanych leków znajduje się: 47 różnych opakowań zawierających rysperydon, 4 sulpiryd, 72 arypiprazol, 1 zyprazydon, 130 olanzapinę, 94 kwetiapinę, 1 klonidynę, 27 topiramát i 2 klonazepam (załącznik 9.4 plik Excel).

W zakresie dawkowania, dla **sulpirydu** wynosi ono 400-800 mg/dobę w leczeniu schizofrenii (w przypadku występowania depresji 50-300 mg/dobę, a migreny 50-200 mg/dobę). W przypadku **zyprazydonu** zalecana dawka to 40-80 mg x 2 dziennie, a dla **olanzapiny** to 5-20 mg/dobę (w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej dawka początkowa to 10 mg/dobę). Leczenie **kwetiapiną** w schizofrenii u dorosłych: 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3), 300 mg (dzień 4) – 2 razy na dobę, potem 300-450 mg/dobę, w epizodach maniakalnych lub depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej: 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3), 400 mg (dzień 4), potem może być zwiększana do maksymalnie 800 mg/dobę. Dawkowanie w przypadku **klonidyny**: od 75 µg 2 razy na dobę do 300 µg - 1200 µg na dobę. Zalecana dawka dla **topiramátu** w leczeniu padaczki wynosi od 25 mg do maksymalnie 400-500 mg/ dobę dla dorosłych, natomiast dla dzieci od 0,5 mg/kg m.c. w monoterapii lub 5-9 mg/kg m.c. w terapii uzupełniającej. **Klonazepam**: dobową dawką początkową do 1,5 mg, potem należy zwiększać do 4-8 mg/dobę; w przypadku dzieci 1-5 lat początkowo 0,25 mg/dobę, podtrzymująca 1-2 mg/dobę, a u dzieci starszych początkowo 0,5 mg/dobę, podtrzymująca 2-4 mg/dobę. **Rysperydon** w schizofrenii: 2-6 mg/dobę, osoby w wieku podeszłym 0,5-2 mg/dobę. **Arypiprazol**: 300-400 mg/dobę (dosownie 30 mg/dobę).

2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) omawiane w niniejszym opracowaniu substancje czynne finansowane są w następujących wskazaniach:

- **Sulpiryd**: choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe;
- **Olanzapina**: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa oraz choroba Huntingtona (off-label);
- **Zyprazydon**: schizofrenia;
- **Kwetiapina**: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa oraz zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem (off-label);
- **Klonidyna**: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (nadciśnienie tętnicze pierwotne i wtórne);
- **Topiramát**: padaczka oporna na leczenie;
- **Klonazepam**: padaczka;
- **Rysperydon**: schizofrenia;
- **Arypiprazol**: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa.

W związku z powyższym wnioskowane wskazanie, tj. zespół Tourette'a do leczenia ww. substancjami czynnymi jest wskazaniem off-label.

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancje czynne: rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam w omawianym wskazaniu nie było przedmiotem oceny Agencji.

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Agencji w zakresie finansowania technologii medycznych w zespole Tourette'a ze środków publicznych.

Tabela 11. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące zespołu Tourette'a

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2013 z dnia 8 kwietnia 2016 r.		Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Orap (pimozydum) we wskazaniach (...) w terapii drugorzutowej przy nieskuteczności lub złej tolerancji risperidonu lub haloperidolu. <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest danych naukowych na większą efektywność pimozydu w porównaniu do risperidonu i haloperidonu, (interwencji tanich i powszechnie dostępnych) a lek ten może mieć mniej działań niepożądanych.
Rekomendacja nr 4/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. Prezesa AOTM		Prezes rekomenduje wydanie zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozydum) we wskazaniach (...). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydanie zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozydum) kapsułki 1 mg i 4 mg we wnioskowanych wskazaniach, w terapii drugorzutowej przy nieskuteczności lub złej tolerancji risperidonu lub haloperidolu.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku	Orap (pimozydum) we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), jako lek drugiego rzutu. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydum) we wskazaniu: zespół Leigha. Główne argumenty decyzji W tikach: 1. Istnieją doniesienie potwierdzające jego skuteczność. 2. Rekomendacje ekspertów 3. Praktyka kliniczna od kilkudziesięciu lat 4. Niskie koszty. W chorobie Leigha: Brak argumentów za refundacją (wyników badań i rekomendacji)
Rekomendacja Nr 12/2018 z dnia 26 stycznia 2018 r. Prezesa AOTMiT		Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette). Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydum) we wskazaniu zespół Leigha. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, jako terapii drugorzutowej we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) oraz zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette). Prezes Agencji, uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu zespół Leigha, ze względu na brak badań potwierdzających skuteczność lub odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu. Wyniki analizy klinicznej nie są jednoznaczne lub nie wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w skuteczności pomiędzy pimozydem a haloperidolem, który jest jedynym refundowanym komparatorem we wskazaniu zespół Giles de la Tourette'a oraz w tikach istotnie zaburzających funkcjonowanie. Pozostałe leki (rysperydon, arypiprazol i olanzapina), z którymi porównano pimozyd można uznać za komparatory dodatkowe, ponieważ są to leki stosowane, lecz niezarejestrowane w powyższych wskazaniach. Wyniki porównania z komparatorami dodatkowymi, również są niejednoznaczne lub nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano różnice istotne statystycznie w porównaniu pimozydu z arypiprazolem, gdzie wykazano większą redukcję względem stanu początkowego ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego) oraz wzrost ECG-QT (elektrokardiogram – odstęp między początkiem fali Q a końcem fali T w elektrokardiogramie) oraz ECG-QTc – (QT skorygowane o częstość akcji serca) w grupie leczonej pimozydem. Ponadto odnotowano różnice istotne statystycznie w ramach mniejszego ryzyka bezsenności podczas terapii rysperydonem w porównaniu z pimozydem. Jednak większość

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>wyników było nieistotnych statystycznie lub niejednoznacznych. Należy podkreślić, że włączone do przeglądów systematycznych badania, były przeprowadzone na niewielkich populacjach, co może wpływać na niepewność wyników. Ponadto istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest tylko jedno odnalezione badanie we wskazaniach przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) oraz brak odnalezionych badań we wskazaniu zespół Leigha.</p> <p>Należy zauważyć, że istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe związane z tikami za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.</p> <p>Podkreślenia wymaga również fakt, że w 2013 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywną rekomendację w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozyd) we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych oraz choroba Leigha).</p> <p>Przeprowadzone oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że roczne koszty refundacji leku będą wynosić około 10 000 zł.</p> <p>W jednej rekomendacji klinicznej wskazano na stosowanie pimozydu, w leczeniu tików u dzieci i młodzieży. Finansowanie preparatu Orap we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) oraz zespół Giles de la Tourette'a znalazło również poparcie w jednej z dwóch opinii eksperckich.</p>
<p>Opinia Rady nr 35/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p>	<p>Atomoksetyny (Strattera®) w leczeniu dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz u młodzieży z ADHD</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych atomoksetyny (Strattera®) w leczeniu dzieci w wieku 6 lat i starszych, oraz u młodzieży z nadpobudliwością psychoruchową i deficytem uwagi (zdiagnozowaną przez lekarza specjalistę) oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Atomoksetyna jest jedynym niestymulującym lekiem o udowodnionej skuteczności, dostępnym dla pacjentów z nadpobudliwością psychoruchową z deficytem uwagi. W opinii ekspertów klinicznych, jest to jedyny lek dla pacjentów z tikami, zespołem Tourette'a oraz zaburzeniami lękowymi, będącymi przeciwwskazaniami do stosowania preparatów psychostymulujących. Ponadto, jest to również ostatnia możliwość terapeutyczna w razie nieskuteczności bądź nietolerancji standardowej terapii. Biorąc to pod uwagę oraz zadowalający profil bezpieczeństwa, atomoksetyna powinna być refundowana ze środków publicznych.</p>

2.2.2. Alternatywne technologie medyczne

W związku z brakiem opinii ekspertów technologie alternatywne zostały wskazane w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej.

We wszystkich odnalezionych wytycznych jako opcję leczenia wskazuje się 6 z 9 omawianych substancji: rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna. Sulpiryd wymieniany jest w 2 wytycznych: amerykańskich (AACAP 2013) oraz europejskich (ESSTS 2011), topiramát w 1 wytycznych kanadyjskich (Pringsheim 2012), klonazepam w 1 wytycznych amerykańskich (AACAP 2013). Poza ww. substancjami w wytycznych wskazuje się także na możliwość zastosowania: tetrabenazyny, guanfacyny, haloperidolu, pimozydu, tiaprydu, flufenazyny oraz dodatkowo w rekomendacjach kanadyjskich: metoklopramidu, baklofenu, zastrzyków z toksyny botulinowej i kannabinoidów. Z wymienionych opcji obecnie finansowany w zespole Tourette'a jest haloperidol.

Szczegółowe rekomendacje przedstawiono w rozdz.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.

2.3. Liczebność populacji

Agencja pismem znak OT.4320.13.2018.TI.4 z dnia 24.07.2018 r. wystąpiła z prośbą o dane do NFZ. Dnia 06.08.2018 r., pismem znak DGL.4450.185.2018, 2018.43099.PD (IK: 215811) Agencja otrzymała odpowiedź. Dane NFZ przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem według ICD-10: F95.2 z podziałem na pacjentów do 18 rż. i powyżej

Rok realizacji	Liczba pacjentów	
	w wieku < 18 lat	w wieku ≥ 18 lat
2012	224	102
2013 – 2018 [^]	-	

[^] brak możliwości pozyskania danych za lata 2013 – 2018 z uwagi na przeciążenie systemów bazodanowych

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące pacjentów stosujących substancję czynną atomoksetyna, refundowaną we wskazaniu: „nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży”. Wskazanie to jest zbliżone do wskazania off-label ocenianego w niniejszym opracowaniu.

Tabela 13. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem według ICD-10: F95.2, u których zrefundowano leki zawierające atomoksetynę w latach 2012 – 2018*

Rok realizacji	Liczba pacjentów**
2012	6
2013	5
2014	12
2015	17
2016	23
2017	27
2018*	4

*dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – marzec; ** tabela nie uwzględnia pacjentów, którzy leczyli się w gabinetach prywatnych z rozpoznaniem wg ICD – 10: F95.2, a którym zrefundowano atomoksetynę w refundacji aptecznej.

Tabela 14. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem według ICD-10: F95.2, którym zrefundowano atomoksetynę (niezależnie od postawionego rozpoznania) w latach 2012 – 2018*

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2012	240
2013	271
2014	701
2015	1 082
2016	1 715
2017	2 052
2018*	1 214

* dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – marzec.

Nie uzyskano danych z NFZ, dotyczących liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10 (główne): F95.2 oraz zrefundowano leki zawierające rysperydon, sulpiryd, arypirazol, zyprazydon, olanzapinę, kwetiapinę, klonidynę, topiramát, klonazepam w latach 2012 – 2018, z uwagi na obszerność analizy i przeciążenie systemów bazodanowych.

3. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania na posiedzenie Rady nie otrzymano żadnej opinii.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu zespołu Tourette'a:

- strony zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- *Guidelines International Network*
- *Prescrire International*;
- Trip DataBase;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23 lipca 2018 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku wyszukiwania, odnaleziono 3 dokumenty opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu tików (zespołu Tourette'a): amerykańskie AACAP 2013, kanadyjskie Pringsheim 2012, europejskie ESSTS 2011.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w leczeniu tików stosuje się leki: rysperydon, arypirazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna. Sulpiryd wymieniany jest w 2 wytycznych: amerykańskich (AACAP 2013) oraz europejskich (ESSTS 2011), topiramát w 1 wytycznych kanadyjskich (Pringsheim 2012), klonazepam w 1 wytycznych amerykańskich (AACAP 2013).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w zespole Tourette'a

Autor/organizacja; rok	Rekomendowane interwencje
AACAP 2013 (USA)	Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia dzieci i młodzieży z tikami

Autor/organizacja; rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie farmakologiczne przewlekłych tików od umiarkowanych do ciężkich, powinno być rozważone, gdy tiki powodują poważne pogorszenie jakości życia lub gdy leki działają zarówno na tiki, jak i psychiatryczne schorzenia współistniejące (<i>Clinical Guideline</i>). Jedyne 2 technologie są zarejestrowane przez FDA: haloperydol i pimozyd. Lekami stosowanymi przez większość klinicystów są atypowe leki przeciwpyschotyczne przed podaniem ww. substancji oraz leków: flufenazyne, risperidon, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, arypiprazol, sulpiryd, tiapryd, tetrabenazyne, klonidyna, guanfacyna, klonazepam.</p> <p>Terapiami najczęściej wymienianymi przez klinicystów są w kolejności: risperidon, klonidyna, arypiprazol lub w kolejności: arypiprazol, klonidyna, risperidon.</p> <p>Głęboka stymulacja mózgu, powtarzalna stymulacja magnetyczna, specjalistyczna dieta, suplementy diety nie są rekomendowane w leczeniu przewlekłych tików oraz zespołu Tourette'a ze względu na brak dowodów na skuteczność (<i>Not endorsed</i>).</p> <p>Jako alternatywę dla leczenia farmakologicznego wskazuje się interwencję behawioralną.</p> <p><i>Siła rekomendacji: clinical guideline</i> – wytyczne kliniczne: zalecenia oparte na silnych dowodach empirycznych (np. nierandomizowane badania kliniczne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne) i / lub konsensus kliniczny; <i>not endorsed</i> – nie zatwierdzono: praktyki nieskuteczne lub przeciwwskazane</p> <p><i>Autorzy zgłosili konflikty interesów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>Pringsheim 2012 (kanadyjskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia tików u dzieci i dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W leczeniu tików u dzieci zaleca się klonidynę i guanfacynę (silna rekomendacja) ▪ W leczeniu tików u dzieci zaleca się leki: pimozyd, haloperydol, flufenazyne, metoklopramid, risperidon, arypiprazol, olanzapina, kwetiapina, zyprazydon, topiramát, baklofen (słaba rekomendacja) ▪ W leczeniu tików u dorosłych zaleca się: zastrzyki z toksyny botulinowej, tetrabenazyne, kannabinoidy (słaba rekomendacja) <p><i>Siła rekomendacji: Silna rekomendacja -korzyści z leczenia wyraźnie przewyższają ryzyko; słaba rekomendacja: korzyści leczenia i ryzyko są równoważne.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili konflikty interesów.</i> <i>Źródło finansowania: Canadian Institute of Health Research and the Tourette Syndrome Foundation of Canada.</i></p>
<p>ESSTS 2011 (europejskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia tików u dzieci i dorosłych</p> <p>Wytyczne wskazują, że risperidon może być zalecany w pierwszej linii leczenia tików. Wytyczne zalecają również stosowanie pimozydu oraz haloperydolu. Pimozyd jest lekiem o lepszym profilu działań niepożądanych niż haloperydol. Tiapryd i sulpiryd może być zalecany w oparciu o doświadczenie kliniczne i korzystny profil działań niepożądanych. Arypiprazol został uznany za lek o dużym potencjale, zwłaszcza u pacjentów opornych na leczenie. Pozostałymi lekami, które mogą być stosowane w leczeniu zespołu Tourette'a są: klonidyna, tetrabenazyne, guanfacyna, olanzapina, kwetiapina, zyprazydon.</p> <p><i>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania substancji czynnych rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam, we wskazaniu: zespół Tourette'a, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.07.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *clonazepam*, *topiramate*, *clonidine*, *quetiapine*, *risperidone*, *olanzapine*, *ziprasidone*, *aripiprazole*, *sulpiride*, *tourette*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dot. użycia wyżej wymienionych substancji w leczeniu zespołu Tourette'a.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Analiza kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania rysperydonu, sulpirydu, arypiprazolu, zyprazydonu, olanzapiny, kwetiapiny, klonidyny, topiramatu oraz klonazepamu w zespole Tourette'a, w dniu 20.07.2018 r. przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Tabela 16. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

Populacja	Pacjenci z zespołem Tourette'a Dopuszczano także publikacje obejmujące szerszą populację, tj. z zaburzeniami tikowymi.
Interwencja	Rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam* Nie ograniczono ze względu na dawkowanie.
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Typ publikacji	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne (w przypadku braku przeglądów systematycznych)
Kryteria wykluczenia	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, opisy przypadków, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

* wyszukiwanie przeprowadzono oddzielnie dla każdej substancji

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono szereg przeglądów systematycznych oraz badań RCT lub niższej jakości dotyczących analizowanych substancji w przebiegu zespołu Tourette'a. Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia oraz jego obszerny zakres, zdecydowano o ograniczeniu się do przeglądu systematycznego o możliwie jak najszerszym zakresie (obejmującego jak największą liczbę substancji analizowanych w niniejszym opracowaniu) oraz najbardziej aktualnego. Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne z 2016 r.: Yang 2016, Whittington 2016, Cox 2016 oraz Hollis 2016. Publikacja Whittington 2016 i Hollis 2016 dotyczyły wyłącznie populacji <18 r.ż., natomiast przegląd Cox 2016 charakteryzował się większym zakresem analizowanych terapii w porównaniu do przeglądu Yang 2016.

Z uwagi na powyższe, do opracowania włączono 1 publikację Yang 2016, w której przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa różnych dostępnych form leczenia zaburzeń tikowych w oparciu o przeglądy systematyczne oraz metaanalizy. W publikacji Yang 2016 omówiono 7 z 9 analizowanych w niniejszym opracowaniu substancji czynnych: rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, klonidyna, topiramát oraz sulpiryd. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oraz wnioski z ww. publikacji.

Odnalezione w ramach wyszukiwania analityków przeglądy systematyczne zostały jednocześnie uwzględnione w Yang 2016, dlatego też odstąpiono od przedstawiania ich wyników jako oddzielnych publikacji.

W przypadku pozostałych analizowanych substancji, których nie obejmował przegląd Yang 2016, tj. kwetiapiny oraz klonazepamu, włączono badania o najwyższym z dostępnych dla danej substancji poziomie dowodów naukowych. W związku z tym, w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa kwetiapiny, w opracowaniu uwzględniono także jednoramienne badanie Mukaddes 2003 (patrz niżej). Nie odnaleziono badań dotyczących klonazepamu w zespole Tourette'a.

Tabela 17. Wyniki przeglądów systematycznych dotyczących poszczególnych substancji na podstawie Yang 2016

Badanie	Kraj	Interwencja	Kryteria diagnostyczne	Wiek	Punkty końcowe	Uwzględnione badania	Wyniki	Ogólne wnioski (cytaty z publikacji)	Jakość i komentarze
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY: YANG 2016									
risperidon, zyprazydon									
Cheng 2012	Chiny	Risperidon	1. CCMD 2. ICD-10 3. DSM-IV	<50 lat	①③	12 RCT – 741 uczestników	Risperidon vs tradycyjne substancje (haloperidol, tiapryd, klonidyna, pimozyd) redukcja YGTSS (n=12): WMD = 1,06 (95% CI: -2,08; 4,20)	Wydaje się, że risperidon ma taką samą skuteczność i odpowiednie bezpieczeństwo tak jak tradycyjne środki w leczeniu TS. Ze względu na niską rangę wyników potrzebne są RCT wyższej jakości.	Jakość: umiarkowana. Jakość większości włączonych badań była niska.
Chang 2010	Chiny	Risperidon	1. DSM-III 2. DSM-IV	6-65 lata	①③	5 RCT – 172 uczestników	Tylko jakościowy opis.	Risperidon jest bezpieczny i skuteczny w krótkoterminowym leczeniu TS, jednak potrzebne są dłuższe badania by to potwierdzić.	Jakość: niska. Zostało włączonych tylko 5 badań niskiej jakości.
Weisman 2012	USA	Risperidon, zyprazydon (przeciwpowrotne, agonistów α2)	Niejasne	5-65 lata	①②⑧⑨	9 RCT (przeciwpowrotne), 6 RCT (agonistów α2) – 1001 uczestników	Risperidon vs placebo Poprawa objawów tików: SMD = 0,76 (95%CI: 0,31; 1,21). Zyprazydon vs placebo Poprawa objawów tików:	Wykazano znaczącą korzyść zastosowania leków przeciwpowrotnych i agonistów α2 w leczeniu tików, ale wykorzystanie agonistów α2 może mieć mały efekt na tiki u	Jakość: umiarkowana. Zastosowano meta-regresję, aby zbadać związek między skutecznością

							SMD = 0,76 (95%CI: -0,02; 1,53)	pacjentów bez ADHD.	mierzoną w badaniach, a uzyskaną w naturalnych warunkach. Jednakże jakość uwzględnionych badań nie została oceniona.
klonidyna									
Waldon 2013	Wielka Brytania	Interwencje farmakologiczne (m.in. klonidyna)	Niejasne	6-65 lata	①⑤⑦⑭	33 RCT – 1385 uczestników	Tylko jakościowy opis.	Klonidyna należy do substancji, które mają najbardziej korzystny współczynnik skuteczności względem działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów z współistniejącym ADHD. Brak wysokiej jakości dowodów sprawia, że trudno wnioskować o skuteczności innych obiecujących substancji, takich jak arypiprazol.	Jakość: niska. Jakość włączonych badań nie została oceniona i większość badań ma niską moc statystyczną ze względu na małe populacje.
Bloch 2009	USA	Agoniści α2 (klonidyna i guanfacyna)	1. DSM 2. ICD-10	5-17,5 lat	①⑦⑧⑨⑬	9 badań RCT – 477 uczestników	Agoniści α2 (m.in. klonidyna) vs placebo Obniżenie nasilenia ADHD (n=3): MD = 0,61 (95%CI: 0,32; 0,90). Poprawa symptomów tikowych (n=2): MD = 0,74 (95% CI: 0,44; 1,04). Publikacja opisuje także inne porównania:	Agoniści α2 (klonidyna i guanfacyna) oferują najlepszą łączną poprawę zarówno objawów tików, jak i ADHD.	Jakość: umiarkowana. Jakość uwzględnionych badań nie została oceniona.

							- pochodne metylofenidat vs placebo - dezypramina vs placebo - deprenyl vs placebo		
Pringsheim 2011	Kanada	Interwencje farmakologiczne (m.in. klonidyna)	1. DSM-III 2. DSM-IV 3. DSM-IVTR 4. ICD-10	5-17 lat	①③⑩	8 badań RCT – 510 uczestników	Tylko opis jakościowy	Metylofenidat, klonidyna, guanfacyna, dezypramina i atomoksetyna wydają się zmniejszać objawy ADHD u dzieci z tikami. Stymulanty mogą jednak zaostrzyć tiki w indywidualnych przypadkach. W takich przypadkach alternatywą może być leczenie agonistami alfa lub atomoksetyną. Chociaż istnieją dowody na to, że dezypramina jest skuteczna zarówno w przypadku tików, jak i ADHD u dzieci, obawy dotyczące bezpieczeństwa prawdopodobnie nadal będą ograniczać jej stosowanie w tej populacji.	Jakość: dobra. Dobrej jakości przegląd systematyczny Cochrane'a.
arypiprazol									
Yang 2015a	Chiny	Aripiprazol	1. DSM-III 2. DSM-IV 3. DSM-IVTR 4. ICD-10 5. CCMD	4-18 lat	①②③④⑤⑥	12 badań: RCT, quasi-RCT, otwarte badania kontrolne – 935 uczestników	Aripiprazol VS haloperidol YGTSS (4 RCT): MD = 2,50 (95% CI: -6,93; 11,92). YGTSS - ocena tików	Aripiprazol wydaje się być obiecującą terapią dla dzieci z TD. Wymagane jest przeprowadzenie kolejnych, dobrze przeprowadzonych	Jakość: umiarkowana. Większość włączonych badań była opisana wyłącznie w chińskich

						<p>wokalnych (2 RCT): MD = 2,1 (95% CI: 0,26; 3,94).</p> <p>YGTSS - ocena tików motorycznych (2 RCT): MD = -0,5 (95% CI: -3,0; 2,0).</p> <p>YGTSS - całkowita ocena tików (2 RCT): MD = 2,0 (95% CI: -0,98; 4,98).</p> <p>Poprawa objawów tików (1 RCT): MD = 1,35 (95% CI: 0,42; 4,32).</p> <p>Arypiprazol vs tiapryd</p> <p>Całkowita ocena YGTSS (2 RCT): MD = -3,15 (95% CI: -11,38; 5,09).</p> <p>YGTSS - ocena tików wokalnych (2 RCT): MD = 0 (95% CI: -1,78; 1,77).</p> <p>YGTSS - ocena tików motorycznych (2 RCT): MD = 0,13 (95% CI: -0,88; 1,13).</p> <p>YGTSS - ocena niepełnosprawności (2 RCT): MD = -0,83 (95% CI: -3,11; 1,44).</p> <p>Poprawa objawów tików (1 RCT): MD = 1,92 (95% CI: 0,42; 8,83).</p> <p>Arypiprazol vs Risperidon</p> <p>Całkowita ocena YGTSS</p>	<p>badań RCT w celu potwierdzenia wyników.</p>	<p>publikacjach, a ich jakość była niska.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>(1 RCT): MD = -6,50 (95% CI: -12,71; -0,29).</p> <p>YGTSS - ocena tików wokalnych (1 RCT): MD = -2,30 (95% CI: -3,82; -0,78).</p> <p>YGTSS - ocena tików motorycznych (1 RCT): MD = -2,0 (95% CI: -4,23; 0,23)</p> <p>YGTSS - całkowita ocena tików (1 RCT): MD = -4,2 (95% CI: -7,75; -0,65).</p> <p>Aripiprazol vs placebo</p> <p>TSGS (1 RCT): MD = -0,80 (95% CI: -1,48; -0,12).</p>		
Ghanizadeh 2012	Iran	Aripiprazol	Niejasne	<18 lat	①	6 badań – 275 uczestników	Tylko opis jakościowy	<p>Aripiprazol jest skuteczny w leczeniu tików i TD, a jego niekorzystny profil działań niepożądanych jest bezpieczniejszy niż pimozyd i niektóre inne leki przeciwpsychotyczne. Potrzebne są podwójnie zaślepione badania z randomizacją, kontrolowane placebo, aby dostarczyć mocnych dowodów w tym zakresie.</p>	<p>Jakość: słaba. Jakość uwzględnionych badań nie została oceniona - nie uwzględniono żadnych RCT, a jedynie badania otwarte, retrospektywne i studia przypadków.</p>
topiramát									
Yang 2013	Chiny	Topiramát	1. DSM-IV 2. ICD-10	2-17 lat	①②③④⑤⑥	14 badań RCT – 1003 uczestników	<p>Topiramát vs haloperidol</p> <p>YGTSS (2 RCT): MD =</p>	<p>Obecne dowody są obiecujące, ale jeszcze niewystarczające (ze względu na niską</p>	<p>Jakość umiarkowana. Jakość większości uwzględnionych</p>

			3. CCMD				-11,01 (95% CI: -17,78; -4,25). Poprawa objawów tików [według autorów zdefiniowana jako kontrola tików>50%] (8 RCT): RR = 1,33 (95% CI: 0,84-2,08) Topiramát vs tiapryd YGTSS (1 RCT): MD = - 7.09 (95%CI: -10,10; -4,08). Poprawa objawów tików [według autorów zdefiniowana jako kontrola tików>50%] (1 RCT): RR = 1,57 (95% CI: 0,53; 4,65).	jakość badań), aby uzasadnić rutynowe stosowanie topiramatu w leczeniu TS u dzieci. Potrzebne jest dalsze potwierdzenie wyników za pomocą wysokiej jakości badań kontrolowanych placebo.	badania była słaba.
Zheng 2015	Chiny	Topiramát	1. DSM-IV 2. ICD-10 3. CCMD	2,5-17 lat	① ②	16 badań RCT – 1148 uczestników	Topiramát vs haloperidol Poprawa objawów tików (n=14): OR = 1,71 (95% CI: 1,22; 2,39). YGTSS (n=6): MD = -13,58 ~ -4,58, (95%CI: -22,44 ~ -1,32)	Topiramát ma przewagę nad haloperidolem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci z TD, szczególnie w przypadku TS.	Jakość umiarkowana. Wielkość próby była niewielka, jakość była słaba, występował też <i>publication bias</i> .
olanzapina									
Dodatkowo opisano w tekście olanzapinę: Jeden nie-Cochrane'owy przegląd systematyczny (Waldon 2013) zawierający jedno RCT (4 uczestników), ocenił skuteczność olanzapiny w leczeniu symptomów tików. Metaanaliza nie została przeprowadzona. Wyniki sugerują, że olanzapina jest bardziej skuteczna niż pimozyd, jednak wielkość populacji była niewystarczająca. Najczęstsze działanie niepożądane to ospałość.									
sulpiryd									
Dodatkowo opisano w tekście olanzapinę: Jeden nie-Cochrane'owy przegląd systematyczny (Waldon 2013) zawierający jedno RCT (11 pacjentów) oceniła skuteczność m.in. sulpirydu. Metaanaliza nie została przeprowadzona. Wyniki sugerują, że sulpiryd jest skuteczny w kontroli tików, ale późna dyskineza obserwowana po zastosowaniu sulpirydu wymaga uwagi.									

Mukaddes 2003

Cel: Zbadanie krótkoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności **kwetiapiny** w leczeniu dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a.

Metodyka: Badanie było otwartą, jednoramienną próbą trwającą 8 tygodni. Do badania włączono 12 osób między 8 a 16 r.ż. Wszyscy badani otrzymywali wcześniej leczenie, głównie haloperidol i pimozyd. Pacjenci musieli być wolni od leków psychotropowych na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Dawka rozpoczynająca wynosiła 25 mg/dobę i była dostosowywana indywidualnie w zależności od obserwowanych efektów i zdarzeń niepożądanych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana nasilenia tików mierzona za pomocą skali YGTSS między wartością wyjściową a ostatnią wizytą w 8 tygodniu badania.

Wyniki: Skuteczność: Wszyscy pacjenci wykazywali poprawę objawów tików w zakresie 30-100% (MD = 61,91 ± 18,69 [95% CI: 50,03; 73,79]). Istotną statystycznie poprawę odnotowano na każdej z kolejnych wizyt: wartość bazowa YGTSS 61.17±15.24, w 4. tygodniu 30.67±15.88, w 8. tygodniu 24.17±14.04 (p<0.01 dla 4 tyg. oraz p<0.001 dla 8 tyg.).

Bezpieczeństwo: Trzech pacjentów skarżyło się na sedację w pierwszym tygodniu, ale nie było to ani ciężkie, ani trwałe zdarzenie, które na dodatek zniknęło w drugim tygodniu. Nie odnotowano żadnych pozapiramidalnych działań niepożądanych oraz nie wystąpiło istotne statystycznie zwiększenia masy ciała.

Wnioski: Wyniki badania sugerują, że **kwetiapina** może być skuteczna w zmniejszaniu tików ruchowych i głosowych u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a. U większości badanych korzyści terapii były widoczne w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii. W celu definitywnego oceny bezpieczeństwa i skuteczności kwetiapiny wymagane jest przeprowadzenie podwójnie zaślepionych badań porównujących kwetiapinę i placebo oraz inne substancje aktualnie stosowane w leczeniu tików.

Podsumowanie oceny skuteczności

W publikacji Yang 2016 opisano 22 przeglądy systematyczne w celu kompleksowej oceny różnych interwencji stosowanych w zaburzeniach tików, m.in. w zespole Tourette'a. Poza substancjami wymienionymi w zleceniu, omówione zostały m. in.: głęboka stymulacja mózgu, akupunktura czy inne substancje takie jak np. kanabinoidy.

W porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz placebo, atypowe leki przeciwpsychotyczne (**risperidon**, **arypiprazol**, **olanzapina**) znacząco łagodzą objawy tików oraz powodują mniejszą ilość zdarzeń niepożądanych. Skuteczność **risperidonu** jest poparta silnymi dowodami. **Arypiprazol** jest obiecującą terapią w leczeniu zespołu Tourette'a. Jednakże, dalsze badania RCT są wymagane by w pełni ocenić skuteczność tego leku. W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie RCT sprawdzające skuteczność **zyprazydonu**. Badanie to nie wykazało wyższości nad placebo. Potrzeba jest więcej wysokiej jakości badań by potwierdzić efekty stosowania zyprazydonu.

Substancje należące do grupy agonistów α2, takie jak **klonidyna** i guanfacyna, można uznać za leczenie pierwszego rzutu, ponieważ stwierdzono, że znacznie łagodzą objawy u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD. Ponadto, stosowanie klonidyny zazwyczaj wiąże się z łagodzeniem zaburzeń pierwszej fazy snu (initial insomnia) oraz zmniejszaniem uczucia niepokoju.

Istnieją obiecujące wyniki wskazujące na skuteczność **topiramatu** w leczeniu zaburzeń tikowych.

Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania metylofenidatu, dezypraminy, atomoksetyny, dekstroamfetaminy, deprenylu, **sulpirydu**, tiapridu, metoklopramidu czy pergolidu z powodu małych liczebności prób w badaniach dotyczących tych substancji. Aktualne dane wskazują, że **zyprazydon**, dezypramina, dekstroamfetamina, nikotyna, mekamylamina, baklofen, ondansetron, fluoksetyna, fluwoksamina i talipeksol nie są skuteczne, a zatem nie są obecnie zalecane.

Analizę skuteczności kwetiapiny oceniono w oparciu o 1 badanie jednoramienne Mukaddes 2003. Wyniki badania sugerują, że **kwetiapina** może być skuteczna w zmniejszaniu tików ruchowych i głosowych u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a. Wszyscy pacjenci wykazywali poprawę objawów tików w zakresie 30-100%. U większości badanych korzyści terapii były widoczne w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Ocena jakości badań

W publikacji Yang 2016 nie przedstawiono informacji na temat jakości poszczególnych przeglądów systematycznych ocenianej przy zastosowaniu skali AMSTAR.

Ocenę jakości jednoramiennego badania Mukaddes 2003 przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie uzyskało 5/8 punktów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Ocena wiarygodności badania jednoramiennego Mukaddes 2003, zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	? (0 pkt)
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK (1 pkt)
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK (1 pkt)
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK (1 pkt)
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	TAK (1 pkt)
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE (0 pkt)
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK (1 pkt)
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	NIE (0 pkt)
Ocena	5/8

5.1.3.Przegląd rejestru badań klinicznych

Ze względu na szeroki zakres zlecenia oraz krótki termin jego realizacji odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu rejestru badań klinicznych.

5.1.4.Dodatkowe informacje

Arypiprazol

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Abilify

Do działań niepożądanych występujących często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zamieszczonych w ChPL Abilify były: nudności, zawroty głowy i senność.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Abilify:

W ChPL Abilify wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Podejmowania prób samobójczych
- Zaburzeń sercowo naczyniowych
- Wydłużenie odcinka QT
- Późne Dyskinezy
- Wystąpienie objawów pozapiramidowych
- Wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS)
- Drgawek
- Zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów w podeszłym wieku
- Hiperglikemii i cukrzycy
- Dysfagii
- Wystąpienia patologicznego uzależnienia od hazardu
- Pacjenci ze współistniejącym ADHD

Tiki związane z zespołem Tourette'a: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ABILIFY u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat (...) brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 19. Zestawienie działań niepożądanych dotyczących arypirazolu

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (1/10)	-
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Niepokój, zwł. ruchowy, bezsenność, lęk, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzyja, drżenie, zawroty głowy, senność, uspokojenie, bóle głowy, nieostre widzenie, niestrawność, wymioty, nudności, zaparcia, zwiększone wydzielanie śliny, zmęczenie, cukrzyca, sedacja, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, stwardnienie w miejscu podania, zaburzenia erekcji, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)	Hiperprolaktynemia, depresja, hiperseksualność, podwójne widzenie, tachykardia, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, czkawka, hiperglikemia, późne dyskinezy, dystonia, hipotensja ortostatyczna, zaburzenia chodu, dyskomfort w klatce piersiowej, reakcja w miejscu podania, rumień w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, dyskomfort w miejscu podania, świąd w miejscu podania, wzmożone pragnienie, spowolnienie, niedokrwistość, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby białych krwinek, hiperglikemia, hipercholesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrójglicerydemia, zaburzenia psychotyczne, omamy, urojenia, hiperlibidemia, reakcje paniki, depresja, chwiejność emocjonalna, apatia, dysforia, zaburzenia snu, bruksizm, obniżenie libido, zmiany nastroju, myśli samobójcze, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek, niewyraźne widzenie, ból oka, dodatkowe skurcze komorowe, bradykardia, tachykardia, zmniejszenie amplitudy załamka T w EKG, nieprawidłowości w badaniu EKG, inwersja załamka T w EKG, nadciśnienietętnicze, hipotensja ortostatyczna, podwyższone ciśnienie krwi, kaszel, choroba refluksowa przełyku, niestrawność, wymioty, biegunka, nudności, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, częste wypróżnienia, nadmierne wydzielanie śliny, nieprawidłowy wynik testów wątrobowych, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, łysienie, trądzik, trądzik różowaty, egzema, stwardnienia skóry, sztywność mięśni, skurcze mięśni, drżenie mięśni, napięcie mięśni, bóle mięśniowe, ból w kończynach, ból stawów, ból pleców, zmniejszenie zakresu ruchu stawu, sztywność karku, szczękocisk, kamica nerkowa, cukromocz, mlekotok, ginekomastia, wrażliwość piersi, suchość pochwy, gorączka, zaburzenia chodu, dyskomfort w klatce piersiowej, reakcja w miejscu podania, rumień w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, dyskomfort w miejscu podania, świąd w miejscu podania, wzmożone pragnienie, spowolnienie, astenia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny, zwiększenie obwodu w pasie, zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia trójglicerydów we krwi.
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/10\ 000$)	-
Bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$ w tym pojedyncze przypadki)	-
Częstość nieznaną	Agresja, leukopenia, reakcje uczuleniowe, hiperosmolarna, kwasica ketonowa, śpiączka cukrzycowa, hiponatremia, anoreksja, dokonane samobójstwo, próba samobójcza, patologiczne uzależnienie od hazardu, nerwowość, złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki typu grand mal, zespół serotoninowy, zaburzenia mowy, nagły niewyjaśniony zgon, zatrzymanie akcji serca, torsades de pointes, arytmie komorowe, wydłużenie odstępu QT, omdlenia, choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich), skurcz części ustnej gardła, skurcz krtani, zachyłkowe zapalenie płuc, zapalenie trzustki, dysfagia, żółtaczką, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, niewydolność wątroby, reakcja fotoalergiczną, nadmierne pocenie się, wysypka, rabdomioliza, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, zespół abstynencyjny u noworodków, długotrwały wzdół, zaburzenia regulacji temperatury, wahania stężeń glukozy we krwi.

Źródło: ChPL Aryzalera, Apra, Arbit, Aripirazole SymPhar, Arypiprazol Glenmark, Abilify, Aripilek, Arypiprazole Zentiva, Explemed Rapid, Arypiprazole Accord, Arypiprazole Sandoze, Aripsan, Lemilvo, Abilify Maintena, Arbit ODT, Aricogan, Arypiprazole Mylan Prharma, Arypiprazole neuropharma, Arypiprazole Stada, Asduter, Preheftari.

Sulpiryd

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL SULPIRYD TEVA

Do działań niepożądanych występujących często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zamieszczonych w ChPL SULPIRYD TEVA należy uspokojenie, senność.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL SULPIRYD TEVA:

W ChPL SULPIRYD TEVA wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- W dużych ilościach może wywołać pobudzenie ruchowe, a w skrajnych przypadkach hipomanię
- u pacjentów z chorobą Parkinsona możliwe wystąpienie zaburzeń pozapiramidowych i niepokój ruchowy (akatyzia)
- złośliwy zespół neuroleptyczny (wzrost temperatury ciała, sztywność mięśni, niestabilność układu autonomicznego, zaburzenia świadomości zwiększone stężenie CPK)
- gorączka
- u pacjentów w wieku podeszłym mogą być bardziej podatni na wystąpienie niedociśnienia, nadmiernego uspokojenia i objawów pozapiramidowych.
- W przypadku odstawienia wystąpić mogą ostre objawy jak: nudności, wymioty, wzmożone pocenie się i bezsenność w momencie nagłego odstawienia leku
- W momencie nagłego odstawienia może dojść do wystąpienia nawrotów choroby i wystąpienia ruchów mimowolnych (akatyzia, dystonia, dyskineza)
- Możliwość wystąpienia drgawek (zachować ostrożność u pacjentów z padaczką)
- Wydłużenie odcinka QT
- Możliwe wystąpienie zakrzepów żylnych
- U pacjentów w wieku podeszłym cierpiącym na demencję stwierdzono trzykrotny wzrost ryzyka występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych (udar)

Monitorowanie leczenia sulpirydem powinno być wnikliwe w przypadku pacjentów z padaczką z powodu możliwości obniżenia progu drgawkowego oraz pacjentów w podeszłym wieku z wysoką wrażliwością na ortostatyczne, sedację i efekty pozapiramidowe

Dane z dwóch badań obserwacyjnych wykazały, że u osób w podeszłym wieku z otępieniem, które są leczone lekami przeciwpsychotycznymi występuje niewielkie ryzyko śmierci w porównaniu do osób, które nie są leczone. Dane, aby precyzyjnie określić rząd wielkości ryzyka są niewystarczające, a powód zwiększonego ryzyka nie jest jasny. Sulpiryd Teva nie jest lekiem zarejestrowanym w celu leczenia zaburzeń związanych z otępieniem.

Dzieci i młodzież: Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u dzieci poniżej 14 r.ż

Tabela 20. Zestawienie działań niepożądanych dotyczących sulpirydu

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Uspokojenie i senność
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	-
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Objawy pozapiramidowe i ostra dyskineza, późna dyskineza (rytmiczne mimowolne ruchy przede wszystkim języka i/lub mięśni twarzy) obserwowana, podobnie jak w przypadku innych neuroleptyków, po długotrwałym leczeniu. Antycholinergiczne leki przeciw Parkinsonowi są w takich przypadkach nieskuteczne i mogą nawet nasilić objawy, złośliwy zespół neuroleptyczny, rotacyjne ruchy gałki ocznej, spastyczny kręczy, szczękocisk,
Bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$ w tym pojedyncze przypadki)	<i>Torsade de pointes</i> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wydłużenie odcinka QT, wysypka plamkowo-grudkowa
Częstość nieznaną	Hiperprolaktynemia, brak menstruacji, ginekomastia, oziębłość płciowa i impotencja, mlekotok (poza okresem karmienia), brak miesiączki, niedociśnienie ortostatyczne, możliwe przypadki zakrzepów żylnych (w tym przypadki zakrzepicy żył głębokich), nadmierne ślinienie się, złośliwy zespół neuroleptyczny, który może zagrażać życiu, zwiększenie masy ciała

Źródło: ChPL Sulpiryd Teva

Olanzapina

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Olazapin Actavis

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. <1/10) zamieszczonych w ChPL Olanzapin Actavis należą: zwiększenie masy ciała, senność, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Olanzapin Actavis

W ChPL Olanzapin Actavis wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Pacjenci z Psychozą i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowane otępieniem
- 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
- Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) – obawy takie jak: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego
- Hiperglikemia i cukrzyca - rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z czasami występującą kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne
- Zmiany stężenia lipidów
- Aktywność antycholinergiczna – zachować ostrożność przy przepisywaniu leku osobom z przerostem gruczołu krokowego, lub niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami
- Czynność wątroby- Często obserwowano przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, AlAT, AspAT, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia
- Neutropenia
- Przerwanie leczenia -wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty
- Zakrzep z zatorami
- Napady drgawek
- Późne dyskinezy - ryzyko wystąpienia dyskinez późnych wzrasta wraz z czasem trwania leczenia
- Niedociśnienie ortostatyczne
- Nagły zgon sercowy

Olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem. Nie jest zalecana do leczenia tej szczególnej grupy pacjentów 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. W tych samych badaniach klinicznych odnotowano niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. udar, przemijający napad niedokrwienny), w tym przypadki śmiertelne.

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

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych należy rozpocząć zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywać czynności oddechowe. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność 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 oraz monitorowanie powinny być kontynuowane do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

Dzieci i młodzież: 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.

Tabela 21. Zestawienie działań niepożądanych dotyczących olanzapiny

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zwiększenie masy ciała, senność, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu,
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Enzynofilia, zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia triglicerydów, glikozuria, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, dyskineza, Niedociśnienie ortostatyczne, łagodne przemijające działanie antycholinergiczne, w tym zaparcia i suchość jamy ustnej, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia, wysypka, zaburzenia erekcji u mężczyzn, zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet, astenia, zmęczenie, obrzęk, eozynofilia, ból stawów, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej, stężenia prolaktyny w osoczu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, wysokie stężenie kwasu moczowego.
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Leukopenia, neutropenia, bradykardia, wydłużenie odstępu QT, zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich), nadwrażliwość na światło, łysienie, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, brak miesiączki, powiększenie piersi, mlekotok u kobiet, ginekomastia, powiększenie piersi u mężczyzn, zwiększenie fosfokinazy kreatyninowej, zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny, rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne, gorączka, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie, dystonia, późna dyskineza, amnezja, dyzartria, krwawienie z nosa, wzdęcia, rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, czasem z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka zgonów, wzdęcie brzucha, rzadkoskurcz.
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Małopłytkowość, hipotermia, złośliwy zespół neuroleptyczny, objawy odstawienne, częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby), rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, priapizm, ropień w miejscu wstrzyknięcia, tachykardia komorowa, migotanie komór, nagły zgon, rhabdomyoliza.
Bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$ w tym pojedyncze przypadki)	-
Częstość nieznaną	Reakcja alergiczna, rozwój bądź nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne, napady drgawek zgłaszano w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie, złośliwy zespół neuroleptyczny, późne dyskinezy, uczucie parcia na pęcherz, zespół odstawienia leku u noworodka, priapizm, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi – DRESS, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, długotrwały wzdół, trombocytopenia.

Źródło: ChPL Olanzapina Actavis, Olanzapin Lekam, Zalasta, Olzapin, Zolax Rapid, Olanzin, Olpinat, Synza, Zypadhera, Egolanza, Olazax Disperzi, Olanzapine Bluefish, Zolax, Olanzapin Stada, Anzorin, Olanzapina Apotex, Olazax, Ranofren, Zolafren Swift, Zopridoxin, Olanzapina Mylan.

Zyprazydon

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Zypsila

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $< 1/10$) zamieszczonych w ChPL Zypsila było: uspokojenie polekowe i akatyzja.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Zypsila

- Zyprazydon powoduje łagodne do umiarkowanego wydłużenie odstępu QT, proporcjonalne do wielkości dawki
- NMS jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym Życiu powikłaniem stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym również zyprazydonu
- Zyprazydon przyjmowany przez długi okres czasu może wywołać dyskinezy późne oraz inne późne zaburzenia pozapiramidowe. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym tego typu objawy występują szczególnie często (uzależnione od długości stosowania leku)

- Zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie leczenia pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe.
- Produkt leczniczy Zypsila zawiera laktozę
- Około trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych
- Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej (VTE)

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych, dotyczących stosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, drgawki toniczno-kloniczne i niedociśnienie tętnicze występowały niezbyt często, u mniej niż 1% pacjentów leczonych zyprazydonem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono w przybliżeniu trzykrotne zwiększenie ryzyka niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów.

Dzieci i młodzież: nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Tabela 22. Zestawienie działań niepożądanych dotyczących zyprazydonu

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	-
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Nieostre widzenie, nudności, wymioty, zaparcia, dyspepsja, suchość błon śluzowych jamy ustnej, nadmierne ślinienie, osłabienie, uczucie zmęczenia, sztywność mięśniowo-szkieletowa, dystonia, akatyzyja, zespół pozapiramidowy, parkinsonizm (w tym sztywność typu koła zębatego, spowolnienie ruchowe, hipokinezyja), drżenie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, senność, bóle głowy, niepokój, Niepokój ruchowy, niestrawność, nadmierne uspokojenie, uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia.
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Kołatanie serca, tachykardia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, światłowstręt, biegunka, utrudnienie połykania (dysfagia), zapalenie błony śluzowej Żołądka, zaburzenia układu pokarmowego, obrzęk języka, język powiększony, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, nieprawidłowy chód, ból, wzmożone pragnienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie łaknienia, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, skurcz mięśni, bóle kończyn, sztywność stawów, uogólnione napady toniczno-kloniczne, późne dyskinezy, ślinotok, ataksja, zaburzenia mowy (dyszartria), napadowe przymusowe patrzenie z rotacją gałek ocznych, zaburzenia uwagi, nadmierna potrzeba snu (hipersomnia), zaburzenia czucia, parestezja, letarg, pobudzenie, nerwowość, napięcie mięśni gardła, koszmary senne, trudności w oddychaniu, ból gardła, pokrzywka, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, trądzik, przełom nadciśnieniowy, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, zwiększenie apetytu, lęk, uczucie ucisku w gardle, koszmary senne, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, dyskinezy późne, ślinienie się, duszność, ból gardła, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, obrzęk języka, pogrubienie języka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, dyskomfort w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, anoreksja, zachowania antyspołeczne, zaburzenia psychotyczne, tiki, objaw koła zębatego, łożeniowe zawroty głowy, dyskineza, dyspraksja, objawy parkinsonowskie, drżenie, bradykardia, nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie ortostatyczne, objawy odstawienia leku, choroby grypopodobne, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, obniżenie ciśnienia tętniczego.
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Limfopenia, ból ucha, niedowidzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, suchość oka, refluks Żołądkowo-przelykowy, luźne stolce, gorączka, uczucie gorąca, zapalenie błony śluzowej nosa, w elektrokardiogramie wydłużony skorygowany odstęp QT, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększona stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona liczba granulocytów eozynochłonnych, hipokalcemia, szczękościsk, kręcz szyi, porażenie, akineza (bezruch), wzmożone napięcie mięśniowe, zespół niespokojnych nóg, napady paniki, przygnębienie, spowolnienie umysłowe, stłumienie emocjonalne, anorgazmia, nietrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu (dysuria), zaburzenia wzrodu,

	zwiększona erekcja, mlekotok, ginekomastia, napady czkawki, łuszczyca, alergie skórne, łysienie, obrzęki twarzy, rumień, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry, nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, chwiejne ciśnienie krwi, nieżyt nosa, zwiększenie liczby eozynofiliów, objawy depresyjne, spłycenie afektu, anorgazmia, niedowład, zmienne ciśnienie tętnicze, czkawka, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zaburzenia erekcji, wzmożone erekcje, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, skurcz krtani, nadmierne pocenie się, mimowolne oddawanie moczu.
Bardzo rzadko ($\geq 1/10000$ w tym pojedyncze przypadki)	-
Częstość nieznaną	Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej oraz przypadki zakrzepicy żył głębokich, zespół serotoninowy, osłabienie mięśni twarzy, zatorowość żylna, moczenie, zespół odstawienia u noworodka, priapizm, porażenie mięśni twarzy, omdlenia, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Źródło: ChPL Zypsilą, Zeldox, Zipragen, Zipramyl

W przypadku, gdy w trakcie leczenia pojawią się objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, takie jak kołatanie serca, zawroty głowy czy omdlenia, należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwej arytmii i monitorować czynność serca, także poprzez badanie EKG. W przypadku wydłużenia odstępu QTc >500 ms zaleca się zaprzestanie leczenia

Poniższa lista działań niepożądanych powstała w oparciu o przypadki zaobserwowane po wprowadzeniu zyprazydonu do obrotu:

- torsade de pointes
- reakcja anafilaktyczna
- złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy
- bezsenność, mania/łagodny stan maniakalny
- nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy
- omdlenia
- bolesny wzwód prącia

Kwetiapina

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Bonogren

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny według ChPL Bonogren były: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, umiarkowana astenia, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Bonogren

W ChPL Bonogren wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Samobójstw i depresji
- Objawów pozapiramidowych
- Dyskinezy późnej
- Senności i zawrotów głowy
- Napadów drgawkowych
- Złośliwego zespołu neuroleptycznego
- Ciężkiej neuropatii
- Interakcji
- Przyrostów masy ciała
- Hiperglikemii
- Lipidów- zwiększenie tryglicerydów
- Ryzyka zmian metabolicznych
- Wydłużenia odcinka QT
- Opcjonalnych objawów odstawienia Leku
- Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą powiązaną z demencją
- Wpływu na wątrobę (żółtaczką)

- Zaburzeń połykania
- Zapalenia trzustki

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni być w tym czasie ściśle monitorowani. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia. Dodatkowo, lekarze powinni rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem.

Dzieci i młodzież: nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej.

Tabela 23. Zestawienie działań niepożądanych dotyczących kwetiapiny

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi (głównie cholesterolu ldl), zmniejszenie stężenia cholesterolu hdl, wzrost masy ciała, zawroty głowy, senność, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienne, suchość w ustach, zmniejszenie stężenia hemoglobiny,
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Leukopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii, wzrost stężenia eozynofili, hiperprolaktynemia, zmniejszenie stężenia całkowitej t4, zmniejszenie stężenia wolnej t4, zmniejszenie stężenia całkowitej t3, zwiększenie stężenia tsh, zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi świadczące o hiperglikemii, złe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze, omdlenia, objawy pozapiramidowe, zaburzenia mowy, padaczka, zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna, tachykardia, kołatanie serca, niewyraźne widzenie, niedociśnienie ortostatyczne, zapalenie błony śluzowej nosa, duszność, zaparcia, niestrawność, wymioty, zwiększenie stężenia aminotransferaz (alt, ast) w surowicy, zwiększenie aktywności gamma-gt, umiarkowana astenia, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka, niekontrolowane ruchy mięśni twarzy lub języka, dyzartria, katar, łagodna astenia, zwiększenie stężenia glukozy do wartości hiperglikemii, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, hipotonia ortostatyczna, osłabienie, parestezje, ból brzucha, ból pleców, ból mięśni
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Trombocytopenia, niedokrwiłość, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość (w tym reakcje alergiczne skóry) w tym powstawanie bąbli skórnych, obrzęków skóry i obrzęków okolicy ust, zmniejszenie stężenia całkowitej t3, niedoczynność tarczycy, hiponatremia, cukrzyca, wydłużenie odstępu qt, bradykardia, zaburzenia przełykania, zaburzenia seksualne, drgawki lub napady drgawkowe, eozynofilia, małopłytkowość, późne dyskinezy, dysfagia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (ggt), hypotyroidyzm, stan splątania, przemijający udar niedokrwienny, szumy uszne, zawał serca, dławica piersiowa, wysypka, świąd, nadmierna potliwość, niewydolność nerek, białkomocz,
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Agranulocytoza, zespół metaboliczny, somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak rozmowy senne i związane ze snem zaburzenia odżywiania, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania, złośliwy zespół neuroleptyczny, hipotermia, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, utrzymujące się nadmierne pocenie, sztywność mięśni, uczucie senności lub omdlenia, zażółcenie skóry i białkówek oczu (żółtaczką), zakrzepy żyłne, szczególnie w nogach (objawy obejmują obrzęk, ból i zaczerwienienie nogi), które mogą się przemieszczać naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem, zakrzepica żył głębokich, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, somnambulizm i pokrewne reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem, zaburzenia równowagi, eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie głośni, zaburzenia smaku, pęcherzyca, pokrzywka,

Bardzo rzadko ($\geq 1/10000$ w tym pojedyncze przypadki)	Reakcja anafilaktyczna, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obrzęk naczynioruchowy, zespół stevensa-johnsona, rabdomioliza, zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego, nagła niewyjaśniona śmierć, zapalenie jelit, łuszczycopodobne zapalenie skóry,
Częstość nieznana	Neutropenia, toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, ciężkie reakcje alergiczne (tzw. wstrząs anafilaktyczny), które mogą powodować trudności w oddychaniu lub szok, skurcz oskrzeli, w pojedynczych przypadkach, obturacja górnych dróg oddechowych spowodowana obrzękiem (może być śmiertelna), wylew krwi do mózgu

Źródło: ChPL Bonogren, Pulsaren, Symquel XR, Kwetiax SR, Quetiapin NeuroPharma, Pulsaren, Etiagen, Ketilept, Kvelux SR, Kwetaplex, Pinexet, Accupro, Pinexet XR, Etiagen XR, Ketilept Retard, Ketipinor, Setininm, ApoTiapina, Alcreno, Quetiapin NeuroPharma, Symquel, Acurenal, Etiagen, Kefrenex, Ketler, Pinexet, Setinin, Atrolak

Klonidyna

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Iporel

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Iporel

W ChPL Iporel wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

Iporel nie wykazuje działania leczniczego w nadciśnieniu w przebiegu guza chromochłonnego. Klonidyna, substancja czynna produktu leczniczego Iporel oraz jej metabolity wydalone są głównie z moczem. Pacjenci z niewydolnością nerek wykazują zróżnicowaną podatność na terapeutyczne działanie klonidyny. Stąd też konieczne jest skrupulatne dostosowanie dawkowania do każdego pacjenta oraz staranne monitorowanie.

Nagle odstawienie klonidyny, szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki, może spowodować nadciśnienie z odbicia. Obserwowano także przypadki niepokoju, kołatania serca, nerwowości, drżenia, bólu głowy oraz objawów ze strony przewodu pokarmowego. Pacjentów należy poinstruować, aby nie przerywali leczenia bez porozumienia z lekarzem.

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku depresji powinni być uważnie monitorowani podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Iporel, gdyż znane są doniesienia o epizodach depresyjnych u pacjentów leczonych klonidyną.

Dzieci i młodzież: nie należy stosować u dzieci w wieku do 12 lat ze względu na niedostateczną wiedzę o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania klonidyny u tych pacjentów.

Tabela 24. Zestawienie działań niepożądanych dotyczących klonidyny

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Pobudzenie, nerwowość, bezsenność, złe samopoczucie, podciśnienie ortostatyczne, kołatanie serca, tachykardia lub bradykardia, nudności i wymioty, zaparcia, zmniejszenie aktywności seksualnej, impotencja, osłabienie, uczucie zmęczenia, zmniejszenie aktywności seksualnej, impotencja, osłabienie, uczucie zmęczenia,
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	
Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	
Bardzo rzadko ($\geq 1/10000$ w tym pojedyncze przypadki)	
Częstość nieznana	Ginekomastia, depresja, ból głowy, koszmarne sny, niepokój nocny, lęk, halucynacje, inne zaburzenia zachowania, objaw Raynauda, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, bradykardia zatokowa lub blok przedsionkowo – komorowy, przejściowe podwyższenie enzymów wątrobowych, uszkodzenie wątroby, brak łąknienia, zapalenie ślinianki przyusznej, pseudo-niedrożność jelita grubego, świąd, wysypka, pokrzywka, łysienie, obrzęk naczyniowy, bóle mięśni i stawów, kurcze mięśni kończyn dolnych, trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu, przyrost masy ciała.

Źródło: ChPL Iporel

Topiramát

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Oritop

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Oritop

W ChPL Oritop wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- po przyjęciu topiramatu może dojść do zwiększenia częstości lub pojawienia się nowych rodzajów napadów padaczkowych
- Anhydroza
- Zaburzenia nastroju/depresja
- Próby samobójcze/myśli samobójcze
- Kamica nerkowa
- Zaburzenia czynności nerek
- Zaburzenia czynności wątroby
- Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania
- Kwasica metaboliczna
- Zaburzenie funkcji poznawczych

U niektórych pacjentów wystąpić może utrata masy ciała podczas leczenia topiramatem. Zaleca się monitorowanie w kierunku utraty masy ciała u pacjentów przyjmujących topiramát. Jeżeli podczas leczenia u pacjenta wystąpi zmniejszenie masy ciała, można rozważyć zwiększenie ilości spożywanego pokarmu lub stosowanie diety uzupełniającej.

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie (wartości AUC o 18%) układowej ekspozycji na lit podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym podczas leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę, farmakokinetyka litu była niezmienną; obserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (wartości AUC o 26%) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg na dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania z topiramatem należy monitorować stężenie litu we krwi.

Dzieci i młodzież: Z powodu niewystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się do stosowania w leczeniu lub zapobieganiu atakom migreny u dzieci.

Tabela 25. Zestawienie działań niepożądanych dla topiramatu

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zapalenie nosogardła, depresja, parestezje, senność, zawroty głowy, nudności, biegunka, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała
Często ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Niedokrwistość, nadwrażliwość, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, nagle zmieniony nastrój, podniecenie, chwiejny nastrój, nastrój depresyjny, gniew, nieprawidłowe zachowanie, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, nieostre widzenie podwójne widzenie, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, szумы uszne, ból ucha, duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błon śluzowych nosa, wodnisty wyciek z nosa, wymioty, zaparcia, bolesność w nadbrzuszu, niestrawność, ból brzucha, uczucie suchości w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, parestezje w okolicy ust, zapalenie błony śluzowej żołądka, dyskomfort brzuszny, łysienie, wysypka, świąd, artralgia, skurcze mięśni, bóle mięśni, drżenia mięśniowe, słabość mięśniowa, ból struktur mięśniowo-szkieletowych klatki piersiowej, kamica nerkowa, częstomocz, dyzuria, gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, apatia, zwiększenie masy ciała, zaburzenia funkcji psychoruchowych, drżenie zamiarowe, uspokojenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego,
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia, kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsia, myśli samobójcze, próby samobójcze, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia,

	brak spontanicznej mowy, zaburzenia snu, chwiejność afektu, obniżenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, persewercja, lęk napadowy, płaczliwość, trudności z czytaniem, bezsenność początkowa, płaski afekt, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność środkowa, rozproszenie, wczesne budzenie się rano, ataki lęku, podwyższony nastrój, zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grandmal, uszkodzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia uczucia, nadmierna produkcja śliny, nadmierna senność, afazja, powtarzanie, hipokinezja, dyskinezja, posturalne zawroty głowy, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata uczucia, węch opaczny, zespół mózdkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfajza, neuropatia obwodowa, stany przed omdleniowe, dystonia, zmniejszona ostrość widzenia, mroczki, krótkowzroczność*, nieprawidłowe odczucia w oku*, suchość oka, światłowstręt, kurcz powiek, wzmożone łzawienie, błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność, głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu, bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatania, niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna zaczerwienienie, uderzenia gorąca, duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, dysfonia, zapalenie trzustki, wzdęcia, choroba refluksowa, ból w dolnej części brzucha, niedoczulica okolicy ust, krwawienia z dziąseł, wzdęcie brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkliwość w obrębie brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, ból w jamie ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, ból języka, brak potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, świąd uogólniony, wysypka plamkowa, przebarwienia skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy, obrzęk stawów*, sztywność mięśniowoszkielekowa, ból w boku, zmęczenie mięśni, kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwinkomocz, nagłe uczucie parcia na pęcherz, kolka nerkowa, ból nerki, zaburzenia erekcji, dysfunkcja seksualna, hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne, spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia, uczucie niepokoju, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trudności w uczeniu się, obecne kryształki w moczu,
Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Neuropatia, kwasica hiperchloremiczna, mania, anorgazmia, zaburzenia lękowe, zaburzenia w pobudzeniu seksualnym, poczucie braku nadziei/rozpaczy, zaburzenia orgazmu, hipomania, obniżenie doznań z osiągnięcia orgazmu, apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce, ślepotą jednostronna, ślepotą przemijająca, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek, ślepotą zmierzchowa, niedowidzenie, zespół raynauada, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zespół stevensa-johnsona, rumień wielopostaciowy, patologiczny odór skórny, obrzęk wokół oczu, lokalna pokrzywka, uczucie dyskomfortu w kończynach, kamienie moczowodowe, nerkowa kwasica cewkowa obrzęk twarzy, kalcynoza, zmniejszenie stężenia wodorowęglan u sodu we krwi, kalcynoza,
Bardzo rzadko ($\geq 1/10000$ w tym pojedyncze przypadki)	
Częstość nieznaną	Obrzęk alergiczny, obrzęk spojówek, jaskra z zamkniętą m kątem przesączania, zwyrodnienie płamki żółtej, zaburzenia ruchu gałek ocznych, kaszel, toksyczna nekroliza naskórka,

Źródło: ChPL Oritop, Epiramat, Epiromat, Etopro, Topiramát Pfizer, Topramat, Topamax, Etopro, Oritop, Topiramát Bluefish.

Klonazepam

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Clonazepamum TZF

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Clonazepamum TZF

W ChPL Clonazepamum TZF wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Tolerancji leku
- Ryzyka uzależnienia
- Wystąpienie pamięci następczej
- Wystąpienie reakcji paradoksalnych np. omamy, psychozy somnambulizm

Poniżej wymieniono wszelkie działania nieporządane Klonazepamu w oparciu o ChPL Clonazepamum TZF. ChPL nie podaje z jaką częstością występują określone Działania nieporządane. Podkreśla jedynie, iż ich ilość oraz nasilenie jest uzależnione od indywidualnych wrażliwości pacjenta oraz przyjmowanej dawki.

- Zaburzenia w składzie morfologicznym krwi
- Reakcje anafilkatyczne,
- Obrzęk naczynioruchowy opisywany bardzo rzadko
- Alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka)
- Brak apetytu
- Niepokój psychoruchowy
- Bezsenność
- Zwiększona pobudliwość i agresywność, nerwowość,
- Wrogość
- Zaburzenia snu, koszmary
- Zaburzenia osobowości'
- Drżenie mięśniowe
- Nowe rodzaje drgawek
- Senność, spowolnienie reakcji
- Ból i zawroty głowy
- Nadwrażliwość na światło
- Stany splątania/ dezorientacja
- ataksja
- zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie, oczopląs)
- bradykardia
- ból w klatce piersiowej
- nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
- nudności
- dolegliwości żołądkowe
- uczucie suchości w jamie ustnej
- niesmak
- depresja ośrodka oddechowego
- niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy
- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych z wystąpieniem żółtaczk
- pokrzywka
- wypryski
- wypadanie włosów
- zaburzenia pigmentacji
- osłabienie mięśni
- drżenie mięśni
- bóle mięśniowe
- zatrzymanie moczu
- zaburzenia miesiączkowania,
- zaburzenia libido
- impotencja
- ogólne osłabienie
- omdlenia

Rysperydon

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Risperon

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z zastosowaniem rysperydonu według ChPL Risperon były: parkinsonizm, ból głowy i bezsenność.

W ChPL RisperonTZF wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Śmiertelności ogólnej pacjentów w wieku podeszłym
- Zdarzeń niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego
- Niedociśnienia ortostatycznego
- Złośliwego zespołu Neuroleptycznego (ZZN)
- Choroby Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego
- Hiperprolaktynemia
- Drgawki
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
- Wydłużenie odstępu QT

Dzieci i młodzież: nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią oraz z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.

Tabela 26. Zestawienie działań niepożądanych dla rysperydonu

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	Parkinsonizm, ból głowy, bezsenność
Często (≥1/100 do 1/10)	Zwiększenie stężenia we krwi prolaktyny, zwiększenie masy ciała, tachykardia, akatyzja, zawroty głowy, drżenie, dystonia, senność, sedacja, letarg, dyskineza, niewyraźne

	<p>widzenie, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani, wymioty, biegunka, zaparcie, nudności, ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, dolegliwości żołądkowe, mimowolne oddawanie moczu, wysypka, rumień, zwiększone łaknienie, zmniejszone łaknienie, zapalenie płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, astenia, ból w klatce piersiowej, niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu, zakażenie ucha, grypa, hiperprolaktynemia, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu, depresja, lęk, zapalenie spojówek, ból w jamie brzusznej, ból zęba, skurcze mięśni, ból mięśniowoszkieletowy, upadek, hiperaktywność, letarg</p>
<p>Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)</p>	<p>Wydłużenie odstępu QT w EKG, EKG odbiegający od normy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby białych krwinek, podwyższenie temperatury ciała, zwiększenie liczby eozynofiliów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, kołatanie serca, niedokrwistość, trombocytopenia, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, omdlenie, obniżony poziom świadomości, udar mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, dyszartria, zaburzenia uwagi, nadmierna senność, zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała, zaburzenia równowagi, późne dyskinezy, zaburzenia mowy, zaburzenia koordynacji, niedoczulica, zapalenie spojówek, przekrwienie oczu, wydzielina z oczu, opuchnięcie oczu, suche oko, zwiększone łzawienie, światłowstręt, ból ucha, szumy uszne, świszczący oddech, zachłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, zaburzenia oddychania, rzężenie, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia, utrudnienie polykania, zapalenie błony śluzowej żołądka, nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu, zatrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, częstomocz, obrzęk naczynioruchowy, zmiany skórne, zaburzenia skóry, świąd, trądzik, odbarwienie skóry, łysienie, łojotokowe zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne rogowacenie, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, osłabienie mięśni, ból mięśni, ból szyi, obrzęk stawów, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego w klatce piersiowej, cukrzyca, anoreksja, nadmierne pragnienie, hiperglikemia, zapalenie zatok, infekcja wirusowa, infekcja ucha, zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie ucha środkowego, infekcja oka, miejscowe zakażenie, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, infekcja dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, grzybica paznokci, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie, obrzęk twarzy, zaburzenia chodu, samopoczucie odbiegające od normy, spowolnienie ruchowe, choroby grypopodobne, pragnienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze, nadwrażliwość, brak miesiączki, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, upławy z pochwy, stan splątania, mania, zmniejszenie libido, apatia, nerwowość, brak orgazmu, stępienie uczuź, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie oka, zakażenie wirusowe, akaroza skórna, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofiliów, polidypsja, jadłowstręt, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszone libido, koszmary sennie, dyskineza późna, zmniejszony poziom świadomości, napady drgawkowe, nadpobudliwość psychomotoryczna, nieprawidłowa koordynacja, zawroty głowy zależne od postawy ciała, zaburzenia koncentracji, parestezje, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodzenia, kołatanie serca, napady zaczerwienienia, rzężenia, sapanie, zaburzenia oddechowe, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, pokrzywka, hiperkeratoza, wyprysk, sucha skóra, uszkodzenie skóry, zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała, zeszywnienie stawów, ból szyi, zastój moczu, dyzurja, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, wydzielina z pochwy, aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ból związany z procedurami medycznymi, febra, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, egzema, gazy jelitowe, chrypka, vertigo,</p>
<p>Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)</p>	<p>Obniżenie temperatury ciała, granulocytopenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, śpiączka cukrzycowa, zaburzenia krążenia mózgowego, niedokrwienie mózgu, zaburzenia ruchu, zmniejszona ostrość widzenia, uciekanie gałek ocznych, jaskra, zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja, obrzęk nosa, niedrożność jelit, zapalenie trzustki, obrzęk warg, zapalenie czerwieni wargowe, łupież, rozpad mięśni prążkowanych, nieodpowiednie wydzielanie hormonu antydiuretycznego, hipoglikemia, przewlekłe zapalenie ucha środkowego, uogólniony obrzęk, hipotermia, zespół odstawienny, uczucie zimna w kończynach, nadwrażliwość na lek, żółtaczką, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu,</p>

	hiperinsulinemia, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, przytępiiony afekt, anorgazmia, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, kiwanie głową, zaburzenia ruchu gałek ocznych, rotacyjne ruchy gałek ocznych, owrzodzenia brzegów powiek, zespół wiotkiej tętnicy, niemierność zatokowa, zatorowość płucna, zakrzepica żylna, zespół bezdechu śródsewnego, hiperwentylacja, obrzęk języka, zapalenie warg, polekowe wykwyty skórne, łupież, rądomioliza, wydzielina z piersi, powiększenie piersi, obrzęk piersi, zmniejszenie temperatury ciała, ochłodzenie obwodowych części ciała, zespół odstawienia leku, stwardnienie, żółtaczką, osutki polekowe, konwulsje, zmora,
Bardzo rzadko (≥1/10000 w tym pojedyncze przypadki)	Cukrzycowa kwasica ketonowa, niedrożność jelit, obrzęk naczynioruchowy
Częstość nieznaną	Agranulocytoza, zatrucie wodne, reakcja anafilaktyczna, priapizm, objawy z odstawienia u noworodków,

Źródło: ChPL Risperon, Orizon, Ranperidon, Rispolepr, Rispolepr Consta, Speridan, Risperidone Farmax, Ranperidon, Torendo Q-tab

5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych: risperidon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam, opublikowanych na stronach internetowych (wyszukiwanie przeprowadzono 30.07.2018 r.):

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych substancji, na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA. Komunikaty, które odnaleziono na stronie FDA dotyczyły w większości ostrzeżeń ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych właściwych dla poszczególnych substancji, w związku z tym ze względu na dużą liczbę odstąpiono od ich szczegółowego przedstawiania.

Na stronie FDA odnaleziono jeden komunikat zbierający dane dotyczące bezpieczeństwa atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym m.in. olanzapiny, arypiprazolu i zyprazydonu.¹ W przypadku stosowania olanzapiny i zyprazydonu ostrzegano o potencjalnych rzadkich, ale poważnych reakcjach skórnych. Kolejne ostrzeżenie dla olanzapiny dotyczyło produktu podawanego podskórną (Zyprexa Relprevv), po zastosowaniu którego odnotowano zgony dwóch pacjentów chorych na schizofrenię. Nie udało się wyjaśnić czy podanie leku miało wpływ na śmierć pacjentów, dlatego FDA zleciło podmiotowi odpowiedzialnemu przeprowadzenie odpowiednich testów. Komunikat dotyczący arypiprazolu mówił o występowaniu problemów z kontrolą popędów, np. kompulsywnego lub niekontrolowanego jedzenia bądź kupowania, po zastosowaniu tej substancji. Zachowania te zdarzają się rzadko, ale mogą wyrządzić krzywdę pacjentowi lub komuś z otoczenia.

¹ <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm094303.htm>

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018.51), obecnie finansowane w zespole Turette'a ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: atomoxetinum i haloperidolum.

Atomoxetinum refundowany jest we wskazaniu: „Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży”, natomiast haloperidolum finansowany jest we wskazaniu „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe” i „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (tj.: Dorośli: schizofrenia - leczenie objawów i zapobieganie ich nawrotowi; inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne; mania i hipomania; zaburzenia zachowania – agresja, nadmierna ruchliwość i skłonność do samouszkodzeń u osób upośledzonych umysłowo oraz u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu; wspomagająco w krótkotrwałym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego pobudzenia psychoruchowego, zachowania gwałtownego i impulsywnego; oporna na leczenie czkawka; niepokój i pobudzenie u osób w podeszłym wieku; zespół Gillesa de la Tourette'a i tiki istotnie zaburzające funkcjonowanie; Dzieci: zaburzenia zachowania – zwłaszcza zachowania agresywne i nadmierna ruchliwość; zespół Gillesa de la Tourette'a; schizofrenia dziecięca).

Poziom odpłatności pacjenta to ryczałt i 30% odpowiednio dla atomoxetinum i haloperidolum.

Wyżej wymienione substancje czynne finansowane są w ramach jednego załącznika z WLR:

- Załącznik A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym;

Tabela 27. Substancje czynne finansowane w zespole Tourette'a

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Poziom odpłat.	WDS	Wskazania objęte refundacją	Pozarejestrycyjne wskazania objęte refundacją
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 10 mg	5909990568574	185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna	287,88	314,33	80,58	ryczałt	236,95	Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży.	-
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 10 mg	5909990568550		71,97	80,85	20,15	ryczałt	63,90		-
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 18 mg	5909990568642		287,88	317,57	145,05	ryczałt	175,72		-
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 18 mg	5909990568628		71,97	83,17	36,26	ryczałt	50,11		-
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 25 mg	5909990568680		287,88	319,49	201,46	ryczałt	121,23		-
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 25 mg	5909990568666		71,97	84,79	50,36	ryczałt	37,63		-
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 40 mg	5909990568727		287,88	322,33	322,33	ryczałt	3,20		-
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 40 mg	5909990568703		71,97	87,63	80,58	ryczałt	10,25		-
Haloperidolum	Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990077311	177.3, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania pozajelitowego	27,43	35,62	35,62	30%	10,69	-	choroba Huntingtona
Haloperidolum		5909990077311		27,43	35,62	35,62	bezpłatny do limitu	0,00	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	5909990239412	177.1, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	2,28	3,34	3,34	30%	1,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona
Haloperidolum		5909990239412		2,28	3,34	3,34	bezpłatny do limitu	0,00	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	5909990104017	177.2, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	4,16	5,52	3,85	30%	2,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona
Haloperidolum		5909990104017		4,16	5,52	3,85	bezpłatny do limitu	1,67	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	5909990722617		10,26	14,42	14,42	30%	4,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona

Haloperidolum		5909990722617		10,26	14,42	14,42	bezpłatny do limitu	0,00	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	
Haloperidolum	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne,	5909990969319	177.1, Leki przeciwpowrotne - haloperidol do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	4,32	5,49	3,34	30%	3,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona
Haloperidolum	roztwór, 2 mg/ml	5909990969319		4,32	5,49	3,34	bezpłatny do limitu	2,15	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	

UCZ - urzędowa cena zbytu; CE - cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

6.2. Wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak dostatecznej liczby danych (brak opinii ekspertów oraz danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z analizowanym wskazaniem) nie można było oszacować wpływu refundacji 9 analizowanych w niniejszym opracowaniu substancji we wskazaniu zespół Tourette'a na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem z dnia 16 lipca 2018 r. znak PLA.4604.292.3.2018MB Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych substancji czynnych:

- **rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam**

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „**zespół Tourette'a**”.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Problem zdrowotny

Zespół Gilles de la Tourette'a jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. Tiki mogą występować wiele razy w ciągu dnia (zazwyczaj w seriach), prawie codziennie lub z przerwami, przy czym okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy. Etiologia i patogeneza choroby nie jest poznana.

Zespół Tourette'a występuje bardzo rzadko i stanowi najczęstszą przyczynę tików. Według Rowland 2008 częstość występowania zespołu Tourette'a w populacji w wieku dojrzewania wynosi: dla chłopców 5 na 10 000 osób, natomiast w populacji dziewcząt 3 na 10 000 osób. W populacji ogólnej tiki występują z częstością 1 – 2%.

Syndrom Tourette'a pojawia się nagle między 2. a 15. rokiem życia, najczęściej występuje w wieku 7 lat. Pierwszymi objawami są zazwyczaj tiki motoryczne twarzy: mruganie oczami lub wykrzywanie ust. Z biegiem czasu pojawiają się tiki bardziej złożone, takie jak: oblizywanie się, pociąganie nosem, plucie, uderzanie, podskakiwanie, itp. Tiki wokalne zazwyczaj pojawiają się nieco później.

Tiki można podzielić na proste (krótkotrwały skurcz) i złożone (nagłe, skoordynowane, mimowolne ruchy, często poprzedzone nieprzyjemnym odczuciem, które zmniejsza się po wykonaniu czynności).

Zespół Tourette'a jest zaburzeniem przewlekłym. Tiki mogą różnić się u poszczególnych osób stopniem intensywności – objawy choroby mogą być łagodne i pozwalają na prowadzenie normalnego stylu życia. W ciężkich przypadkach choroba jest przyczyną wyraźnego zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole, w pracy, a także w innych ważnych sferach życia i trwa do końca życia. Najczęściej jednak zaburzenie to przybiera umiarkowaną postać.

Sposób leczenia pacjentów zależy od rodzaju i stopnia nasilenia objawów.

Większość ludzi z Zespołem Tourette'a nie wymaga leczenia farmakologicznego. Niemniej jednak, gdy objawy choroby są bardzo nasilone, a tiki w znacznym stopniu utrudniają normalne funkcjonowanie stosuje się środki farmakologiczne. W przypadku osób, cierpiących na Zespół Tourette'a, stosuje się głównie neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne. Stosowane są: haloperydol, sulpiryd, tiapryd, klopazyna, topiramát. Żaden środek farmakologiczny nie powoduje trwałego i całkowitego wyeliminowania tików. Co więcej, działanie leków niesie za sobą wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ubocznych. Poza wyżej wymienionymi metodami stosuje się również EEG-Biofeedback

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 3 dokumenty opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu tików (zespołu Tourette'a): amerykańskie AACAP 2013, kanadyjskie *Pringsheim* 2012, europejskie *ESSTS* 2011.

We wszystkich odnalezionych wytycznych jako opcję leczenia wskazuje się 6 z 9 omawianych substancji: rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna. Sulpiryd wymieniany jest w 2 wytycznych: amerykańskich (*AACAP 2013*) oraz europejskich (*ESSTS 2011*), topiramát w 1 wytycznych kanadyjskich (*Pringsheim 2012*), klonazepam w 1 wytycznych amerykańskich (*AACAP 2013*).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania analizowanych substancji w zespole Tourette'a.

Wyniki analizy klinicznej

Do opracowania włączono 2 publikacje: Yang 2016 oraz Mukaddes 2003. Yang 2016 jest zbiorem przeglądów systematycznych z/bez metaanaliz dotyczących różnych opcji leczenia tików, m.in. w przebiegu zespołu Tourette'a. W publikacji tej przedstawiono wyniki oraz wnioski przeglądów systematycznych obejmujących 7 z 9 omawianych w niniejszym opracowaniu substancji (**rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, klonidyna, topiramát oraz sulpiryd**). Badanie Mukaddes 2003 to jednoramienna próba oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **kwetiapiny** u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a.

Nie odnaleziono badań pierwotnych oraz wtórnych dla **klonazepamu** w analizowanym wskazaniu.

Skuteczność

Yang 2016

W porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz placebo, atypowe leki przeciwpsychotyczne (**rysperydon, arypiprazol, olanzapina**) znacząco łagodzą objawy tików oraz powodują mniejszą ilość zdarzeń niepożądanych. Skuteczność **rysperydonu** jest poparta silnymi dowodami. **Arypiprazol** jest obiecującą terapią w leczeniu zespołu Tourette'a. Jednakże, dalsze badania RCT są wymagane by w pełni ocenić skuteczność tego leku. W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie RCT sprawdzające skuteczność **zyprazydonu**. Badanie to nie wykazało wyższości nad placebo. Potrzeba jest więcej wysokiej jakości badań by potwierdzić efekty stosowania zyprazydonu.

Substancje należące do grupy agonistów α_2 , takie jak **klonidyna** i guanfacyna, można uznać za leczenie pierwszego rzutu, ponieważ stwierdzono, że znacznie łagodzą objawy u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD. Ponadto, stosowanie klonidyny zazwyczaj wiąże się z łagodzeniem zaburzeń pierwszej fazy snu (initial insomnia) oraz zmniejszaniem uczucia niepokoju.

Istnieją obiecujące wyniki wskazujące na skuteczność **topiramatu** w leczeniu zaburzeń tikowych.

Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania metylofenidatu, dezypraminy, atomoksetyny, dekstroamfetaminy, deprenylu, **sulpirydu**, tiapridu, metoklopramidu czy pergolidu z powodu małych liczebności prób w badaniach dotyczących tych substancji. Aktualne dane wskazują, że **zyprazydon**, dezypramina, dekstroamfetamina, nikotyna, mekamylamina, baklofen, ondansetron, fluoksetyna, fluoksamina i talipeksol nie są skuteczne, a zatem nie są obecnie zalecane.

Mukaddes 2003

Wszyscy pacjenci wykazywali poprawę objawów tików w zakresie 30-100%. Wyniki badania sugerują, że **kwetiapina** może być skuteczna w zmniejszaniu tików ruchowych i głosowych u dzieci i młodzieży

z zespołem Tourette'a. U większości badanych korzyści terapii były widoczne w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Bezpieczeństwo

W badaniu Mukaddes 2003 trzech pacjentów skarżyło się na sedację w pierwszym tygodniu, ale nie było to ani ciężkie, ani trwałe zdarzenie, które na dodatek zniknęło w drugim tygodniu. Nie odnotowano żadnych pozapiramidalnych działań niepożądanych oraz nie wystąpiło istotne statystycznie zwiększenia masy ciała.

Zgodnie z ChPL właściwymi dla poszczególnych substancji do najczęściej występujących działań niepożądanych należą:

- rysperydon: parkinsonizm, ból głowy i bezsenność;
- sulpiryd: uspokojenie, senność;
- arypiprazol: m.in. nudności, zawroty głowy, senność, niepokój (zwłaszcza ruchowy), lęk, zaparcia, zwiększone wydzielanie śliny, zmęczenie, cukrzyca, sedacja, akatyzja, zwiększenie/zmniejszenie masy ciała;
- zyprazydon: nieostre widzenie, nudności, wymioty, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, nadmierne ślinienie, osłabienie, uczucie zmęczenia, sztywność mięśniowo-szkieletowa, dystonia, akatyzja, parkinsonizm, drżenie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, senność, bóle głowy, niepokój (w tym ruchowy), niestrawność, nadmierne uspokojenie;
- olanzapina: zwiększenie masy ciała, senność, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu;
- kwetiapina: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, umiarkowana astenia, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność
- klonidyna: pobudzenie, nerwowość, bezsenność, złe samopoczucie, tachykardia lub bradykardia, nudności i wymioty, zaparcia, impotencja, osłabienie, uczucie zmęczenia;
- topiramát: zapalenie nosogardła, depresja, parestezje, senność, zawroty głowy, nudności, biegunka, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała
- klonazepam: m.in. reakcje skórne, niepokój (ruchowy), zaburzenia snu, drżenie mięśni, nudności, ból w klatce piersiowej.

Podsumowując, obserwowane bardzo częste bądź częste działania niepożądane dotyczące analizowanych substancji obejmowały: zaburzenia snu (senność/bezsenność), niepokój (głównie ruchowy), reakcje skórne, bóle głowy oraz nudności/wymioty.

Jeśli chodzi o stosowanie substancji u dzieci i młodzieży to zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych odpowiednich dla danej substancji: olanzapina, zyprazydon, kwetiapina i rysperydon nie są zalecane dla populacji < 18 r.ż., sulpirydu nie można stosować u dzieci i młodzieży < 14 r.ż., klonidyny < 12 r.ż., a arypiprazolu <15 r.ż. w leczeniu schizofrenii i <13 r.ż. w chorobie dwubiegunowej.

Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz. Urz. Min. Zdrow.2018.51), obecnie finansowane w zespole Tourette'a ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: atomoxetine i haloperidolum (patrz **Tabela 27. Substancje czynne finansowane w zespole Tourette'a**).

Wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak danych nie można było oszacować wpływu refundacji 9 analizowanych w niniejszym opracowaniu substancji we wskazaniu zespół Tourette'a na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Stanowisko ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ESSTS 2011	Roessner, V., Plessen K.J., et al: European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. <i>European Child and Adolescent Psychiatry</i> . 2011; 20(4), 173-196.
Pringsheim 2012	Pringsheim T., Doja A., et al.: Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. <i>Can J Psychiatry</i> . 2012;57(3):133-43.
AACAP 2013	Murphy T.K., Lewin A.B., et al: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2013;52(12):1341-59.
Badania włączone do przeglądu	
Mukaddes 2003	Mukaddes N.M., Abali O., M.D.Quetiapine: Treatment of Children and Adolescents with Tourette's Disorder. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> , Volume 13, Number 3, 2003, Pp. 295–299
Yang 2016	Yang Ch., et al: Interventions for tic disorders: An overview of systematic reviews and meta analyses. <i>Neuroscience and Biobehavioral Reviews</i> http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.013
Inne	
Raport AOTMiT OT.4311.9.2017	Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette), zespół Leigha. AOTMiT 10.01.2018 r.
Obieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania – PubMed (data wyszukiwania: 20.07.2018 r.)

Search	Query	Items found
aripirazol		
#29	Search (((((((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND ((Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract]))) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))))))) OR (((((((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND ((Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract]))) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))) OR (((((((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND ((Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract]))) AND (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	28
#28	Search (((((((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND ((Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract]))) AND (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))	3
#27	Search (((((((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND ((Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract]))) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	5
#26	Search (((((((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND ((Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract]))) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))	26
#25	Search (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))	92522
#24	Search (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	136720
#23	Search (((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))	2715079
#22	Search (((((((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND ((Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract])))	88
#21	Search (((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])	5344
#20	Search ("Aripirazole"[Mesh] OR ((Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract]))	3690
#19	Search (Aripirazol[Title/Abstract] OR Aripirazole[Title/Abstract] OR Abilify[Title/Abstract])	3468
#18	Search "Aripirazole"[Mesh]	2048
klonazepam		
#53	Search (((("Clonazepam"[Mesh] OR (((clonazepam[Title/Abstract] OR antelespin[Title/Abstract] OR rivotril[Title/Abstract])) AND ((("Tourette Syndrome"[Mesh] OR ((tourette*[Title/Abstract] AND (((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract]))	29
#49	Search ("Tourette Syndrome"[Mesh] OR ((tourette*[Title/Abstract] AND (((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract]))	5325
#48	Search (tourette*[Title/Abstract] AND (((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract]))	4789
#47	Search ((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract])	3682219
#46	Search tourette*[Title/Abstract]	4867
#45	Search "Tourette Syndrome"[Mesh]	4049
#44	Search ("Clonazepam"[Mesh] OR (((clonazepam[Title/Abstract] OR antelespin[Title/Abstract] OR rivotril[Title/Abstract]))	4295
#43	Search ((clonazepam[Title/Abstract] OR antelespin[Title/Abstract] OR rivotril[Title/Abstract])	3481
#42	Search "Clonazepam"[Mesh]	2457
klonidyna		
#64	Search (((((((((((("Clonidine"[Mesh] OR (((((((clonidine[Title/Abstract] OR clofenil[Title/Abstract] OR gemiton[Title/Abstract] OR hemiton[Title/Abstract] OR clofelin[Title/Abstract] OR catapres[Title/Abstract] OR dixarit[Title/Abstract])) AND ((("Tourette Syndrome"[Mesh] OR ((tourette*[Title/Abstract] AND (((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))	36

	OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))) OR (((("Clonidine"[Mesh]) OR (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract])))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))) OR (((("Clonidine"[Mesh]) OR (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract])))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))))))	
#63	Search (((("Clonidine"[Mesh]) OR (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract])))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))))))	3
#62	Search (((("Clonidine"[Mesh]) OR (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract])))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))	5
#61	Search (((("Clonidine"[Mesh]) OR (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract])))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))))))	34
#56	Search (((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))))))	92522
#55	Search (((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))	136720
#54	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))))))	2715079
#51	Search (((("Clonidine"[Mesh]) OR (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract])))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract])))	182
#49	Search ("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))	5325
#48	Search (tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]	4789
#47	Search ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]	3682219
#46	Search tourette*[Title/Abstract]	4867
#45	Search "Tourette Syndrome"[Mesh]	4049
#38	Search ("Clonidine"[Mesh]) OR (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract]	17857
#37	Search (((((clonidine[Title/Abstract]) OR clofenil[Title/Abstract]) OR gemiton[Title/Abstract]) OR hemiton[Title/Abstract]) OR clofelin[Title/Abstract]) OR catapres[Title/Abstract]) OR dixarit[Title/Abstract]	14564
#36	Search "Clonidine"[Mesh]	13016
kwetiapina		
#50	Search (((("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR ((Quetiapine Fumarate[Title/Abstract]) OR seroquel[Title/Abstract]) OR quetiapine[Title/Abstract])))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract])))	34
#49	Search ("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))	5325
#48	Search (tourette*[Title/Abstract]) AND ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]	4789
#47	Search ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]	3682219
#46	Search tourette*[Title/Abstract]	4867
#45	Search "Tourette Syndrome"[Mesh]	4049
#35	Search ("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR ((Quetiapine Fumarate[Title/Abstract]) OR seroquel[Title/Abstract]) OR quetiapine[Title/Abstract]	4707
#34	Search ((Quetiapine Fumarate[Title/Abstract]) OR seroquel[Title/Abstract]) OR quetiapine[Title/Abstract]	4285
#33	Search "Quetiapine Fumarate"[Mesh]	2538
olanzapina		
#26	Search (((((Olanzapine[Title/Abstract]) OR Zolafren[Title/Abstract]) OR Zyprexa[Title/Abstract]) OR olanzapine pamoate[Title/Abstract])) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) AND (((((((disease*[Title/Abstract]) OR disorder*[Title/Abstract]) OR syndrome*[Title/Abstract])))) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh]))	39
#25	Search (((((((disease*[Title/Abstract]) OR disorder*[Title/Abstract]) OR syndrome*[Title/Abstract])))) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh]))	5344
#24	Search (((Olanzapine[Title/Abstract]) OR Zolafren[Title/Abstract]) OR Zyprexa[Title/Abstract]) OR olanzapine	8519

	pamoate[Title/Abstract])) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]	
#23	Search (Olanzapine[Title/Abstract] OR Zolafren[Title/Abstract] OR Zyprexa[Title/Abstract] OR olanzapine pamoate[Title/Abstract])	7746
#22	Search "olanzapine" [Supplementary Concept]	5210
risperidon		
#27	Search (((((((((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh])) AND (((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))))))) OR (((((((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh])) AND (((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((((((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh])) AND (((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND (((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))	23
#26	Search (((((((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh])) AND (((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND (((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))	2
#25	Search (((((((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh])) AND (((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	4
#24	Search (((((((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh])) AND (((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))	21
#23	Search (((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))	92522
#22	Search (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	136720
#21	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))	2715079
#20	Search (((((((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh])) AND (((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh]))	95
#19	Search (((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh]	5344
#18	Search (((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])	4817
#17	Search (disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])	4752031
#16	Search tourette*[Title/Abstract]	4867
#15	Search "Tourette Syndrome"[Mesh]	4049
#12	Search (((Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])) OR "Risperidone"[Mesh]	9363
#11	Search (Risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Risperidal[Title/Abstract])	8330
#10	Search "Risperidone"[Mesh]	5854
sulpiryd		
#20	Search (((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])) AND (((Sulpiride[Title/Abstract] OR ((Sulpiride[Title/Abstract] OR Sulperide[Title/Abstract]))	26
#19	Search (((((((disease*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh]))	5344
#18	Search ("Sulpiride"[Mesh] OR ((Sulpiride[Title/Abstract] OR Sulperide[Title/Abstract]))	6060
#17	Search (Sulpiride[Title/Abstract] OR Sulperide[Title/Abstract])	4714
#16	Search "Sulpiride"[Mesh]	3879
#68	Search (((((((("topiramate" [Supplementary Concept]) OR ((topiramate[Title/Abstract] OR topomax[Title/Abstract] OR epitomax[Title/Abstract])) AND (((("Tourette Syndrome"[Mesh] OR (tourette*[Title/Abstract] AND (((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))))))) OR (((((((("topiramate" [Supplementary Concept]) OR ((topiramate[Title/Abstract] OR topomax[Title/Abstract] OR epitomax[Title/Abstract])) AND (((("Tourette Syndrome"[Mesh] OR (tourette*[Title/Abstract] AND (((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))))) OR (((((((("topiramate" [Supplementary Concept]) OR ((topiramate[Title/Abstract] OR topomax[Title/Abstract] OR epitomax[Title/Abstract])) AND (((("Tourette Syndrome"[Mesh] OR (tourette*[Title/Abstract] AND (((disease[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR syndrome[Title/Abstract])) AND	6

	((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	
#67	Search (((("topiramate" [Supplementary Concept]) OR (((topiramate[Title/Abstract]) OR topomax[Title/Abstract]) OR epitomax[Title/Abstract]))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND (((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	0
#66	Search (((("topiramate" [Supplementary Concept]) OR (((topiramate[Title/Abstract]) OR topomax[Title/Abstract]) OR epitomax[Title/Abstract]))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND (((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	1
#65	Search (((("topiramate" [Supplementary Concept]) OR (((topiramate[Title/Abstract]) OR topomax[Title/Abstract]) OR epitomax[Title/Abstract]))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND (((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"))))	6
#56	Search (((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	92522
#55	Search (((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	136720
#54	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"))))	2715079
topiramamat		
#52	Search (((("topiramate" [Supplementary Concept]) OR (((topiramate[Title/Abstract]) OR topomax[Title/Abstract]) OR epitomax[Title/Abstract]))) AND (("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND (((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract])))	17
#49	Search ("Tourette Syndrome"[Mesh]) OR ((tourette*[Title/Abstract]) AND (((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))	5325
#48	Search (tourette*[Title/Abstract]) AND (((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract])	4789
#47	Search ((disease[Title/Abstract]) OR disorder[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]	3682219
#46	Search tourette*[Title/Abstract]	4867
#45	Search "Tourette Syndrome"[Mesh]	4049
#41	Search ("topiramate" [Supplementary Concept]) OR (((topiramate[Title/Abstract]) OR topomax[Title/Abstract]) OR epitomax[Title/Abstract])	4524
#40	Search ((topiramate[Title/Abstract]) OR topomax[Title/Abstract]) OR epitomax[Title/Abstract]	4202
#39	Search "topiramate" [Supplementary Concept]	2563
zyprazydon		
#24	Search (((((ziprazidone[Title/Abstract]) OR Ziprasidone[Title/Abstract]) OR ziprasidone hydrochloride[Title/Abstract]) OR Geodon[Title/Abstract])) OR "ziprasidone" [Supplementary Concept]) AND (((((((disease*[Title/Abstract]) OR disorder*[Title/Abstract]) OR syndrome*[Title/Abstract]))) AND tourette*[Title/Abstract])) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])	24
#23	Search (((((((disease*[Title/Abstract]) OR disorder*[Title/Abstract]) OR syndrome*[Title/Abstract]))) AND tourette*[Title/Abstract]) OR "Tourette Syndrome"[Mesh])	5344
#22	Search (((ziprazidone[Title/Abstract]) OR Ziprasidone[Title/Abstract]) OR ziprasidone hydrochloride[Title/Abstract]) OR Geodon[Title/Abstract]) OR "ziprasidone" [Supplementary Concept]	1903
#21	Search (ziprazidone[Title/Abstract]) OR Ziprasidone[Title/Abstract]) OR ziprasidone hydrochloride[Title/Abstract]) OR Geodon[Title/Abstract])	1757
#20	Search "ziprasidone" [Supplementary Concept]	908

Strategia wyszukiwania – Embase (data wyszukiwania: 20.07.2018 r.)

aripiprazol		
1	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7332
2	"tourette*" .ab,kw,ti.	6235
3	(disease* or disorder* or syndrome*).ab,kw,ti.	6133739
4	2 and 3	6168
5	1 or 4	8045
6	exp aripiprazole/	13567
7	(Aripiprazol or Aripiprazole or Abilify).ab,kw,ti.	5933
8	6 or 7	13862
9	5 and 8	345
10	limit 9 to randomized controlled trial	10
11	limit 9 to meta analysis	12
12	limit 9 to "systematic review"	21
13	10 or 11 or 12	34
klonazepam		
1	tourette.ab,kw,ti.	4108
2	"disease*" .ab,kw,ti.	4672954
3	"disorder*" .ab,kw,ti.	1361347
4	"syndrome*" .ab,kw,ti.	1218222
5	2 or 3 or 4	6320185
6	1 and 5	4064
7	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7498

8	6 or 7	7898
9	exp clonazepam/	24463
10	8 and 9	286
11	limit 10 to randomized controlled trial	15
12	limit 10 to meta analysis	5
13	limit 10 to "systematic review"	7
14	11 or 12 or 13	23
klonidyna		
1	tourette.ab,kw,ti.	4108
2	"disease*".ab,kw,ti.	4672954
3	"disorder*".ab,kw,ti.	1361347
4	"syndrome*".ab,kw,ti.	1218222
5	2 or 3 or 4	6320185
6	1 and 5	4064
7	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7498
8	6 or 7	7898
9	exp clonidine/	40461
10	8 and 9	722
11	limit 10 to randomized controlled trial	34
12	limit 10 to meta analysis	14
13	limit 10 to "systematic review"	21
14	11 or 12 or 13	58
kwetiapina		
1	tourette.ab,kw,ti.	4108
2	"disease*".ab,kw,ti.	4672954
3	"disorder*".ab,kw,ti.	1361347
4	"syndrome*".ab,kw,ti.	1218222
5	2 or 3 or 4	6320185
6	1 and 5	4064
7	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7498
8	6 or 7	7898
9	exp quetiapine/	21631
10	8 and 9	237
11	limit 10 to randomized controlled trial	7
12	limit 10 to meta analysis	14
13	limit 10 to "systematic review"	20
14	11 or 12 or 13	29
olanzapina		
1	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7332
2	"tourette*".ab,kw,ti.	6235
3	(disease* or disorder* or syndrome*).ab,kw,ti.	6133739
4	2 and 3	6168
5	1 or 4	8045
6	exp olanzapine/	31632
7	(Olanzapine or Zolafren or Zyprexa or olanzapine pamoate).ab,kw,ti.	12165
8	6 or 7	32193
9	5 and 8	346
10	limit 9 to randomized controlled trial	15
11	limit 9 to meta analysis	18
12	limit 9 to "systematic review"	30
13	10 or 11 or 12	49
risperidon		
1	exp risperidone/	34247
2	(Risperidone or Risperdal Consta or Risperida).ab,kw,ti.	13137
3	1 or 2	34831
4	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7332
5	"tourette*".ab,kw,ti.	6235
6	(disease* or disorder* or syndrome*).ab,kw,ti.	6133739
7	5 and 6	6168
8	4 or 7	8045
9	3 and 8	674
10	limit 9 to randomized controlled trial	31
11	limit 9 to meta analysis	23
12	limit 9 to "systematic review"	36
13	10 or 11 or 12	73
sulpiryd		
1	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7332
2	"tourette*".ab,kw,ti.	6235
3	(disease* or disorder* or syndrome*).ab,kw,ti.	6133739
4	2 and 3	6168
5	1 or 4	8045
6	exp sulpiride/	10654
7	(Sulpiride or Sulperide).ab,kw,ti.	5017

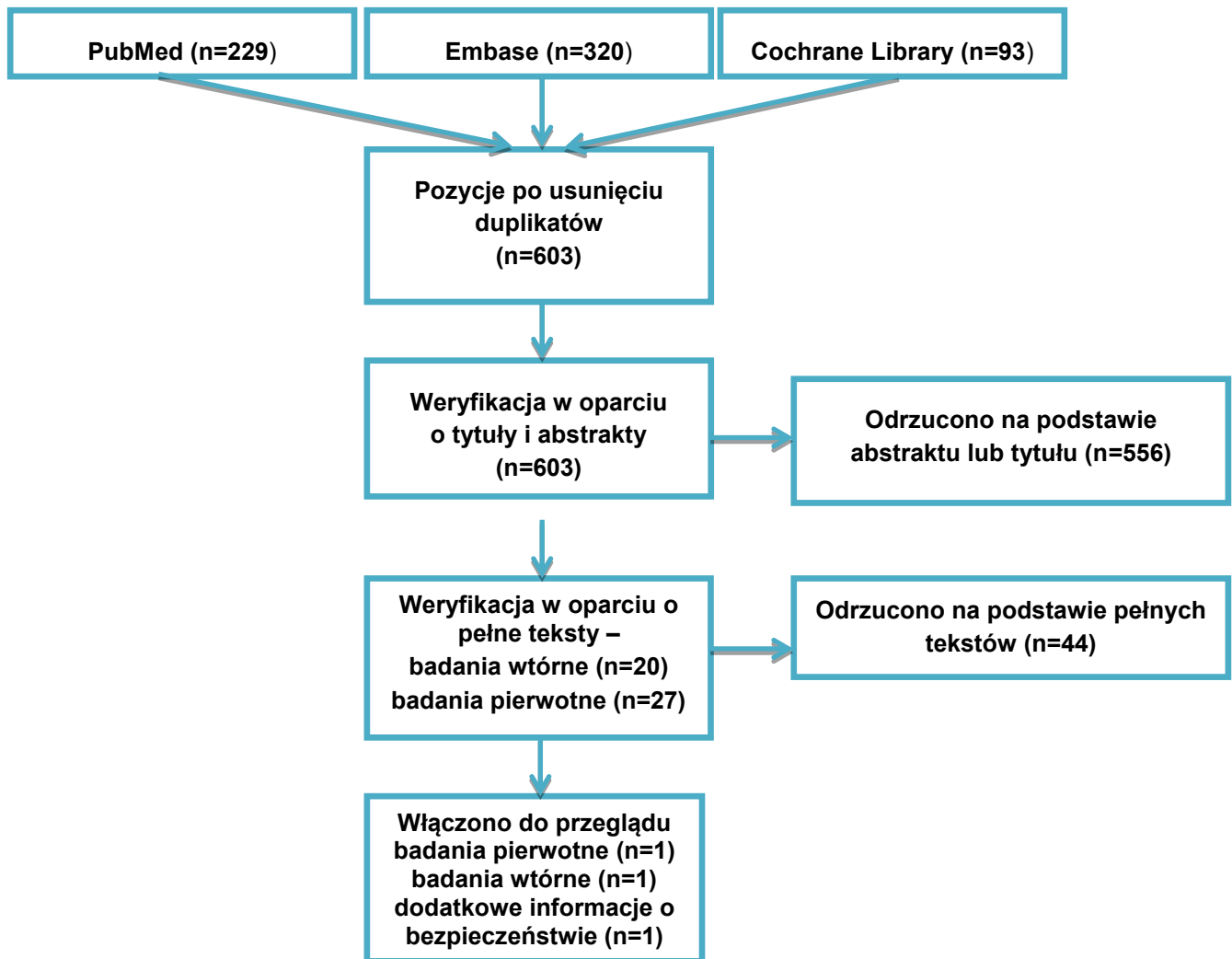
8	6 or 7	11266
9	5 and 8	173
10	limit 9 to randomized controlled trial	3
11	limit 9 to meta analysis	3
12	limit 9 to "systematic review"	9
13	10 or 11 or 12	11
topiramamat		
1	tourette.ab,kw,ti.	4108
2	"disease*".ab,kw,ti.	4672954
3	"disorder*".ab,kw,ti.	1361347
4	"syndrome*".ab,kw,ti.	1218222
5	2 or 3 or 4	6320185
6	1 and 5	4064
7	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7498
8	6 or 7	7898
9	exp topiramate/	19706
10	8 and 9	105
11	limit 10 to randomized controlled trial	5
12	limit 10 to meta analysis	6
13	limit 10 to "systematic review"	11
14	11 or 12 or 13	16
zyprazydon		
1	exp Gilles de la Tourette syndrome/	7332
2	"tourette*".ab,kw,ti.	6235
3	(disease* or disorder* or syndrome*).ab,kw,ti.	6133739
4	2 and 3	6168
5	1 or 4	8045
6	exp ziprasidone/	8554
7	(ziprazidone or Ziprasidone or ziprasidone hydrochloride or Geodon).ab,kw,ti.	2690
8	6 or 7	8712
9	5 and 8	200
10	limit 9 to randomized controlled trial	7
11	limit 9 to meta analysis	11
12	limit 9 to "systematic review"	16
13	10 or 11 or 12	27

Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.07.2018 r.)

aripiprazol		
#1	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#2	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#3	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#4	#2 and #3	369
#5	#1 or #4	369
#6	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	466
#7	Aripiprazol or Aripiprazole or Abilify.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1241
#8	#6 or #7	1241
#9	#5 and #8	15
klonazepam		
#1	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#2	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#3	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#4	#2 and #3	369
#5	#1 or #4	369
#6	MeSH descriptor: [Clonazepam] explode all trees	165
#7	"klonazepam".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	493
#8	#6 or #7	493
#9	#5 and #8	2
klonidyna		
#1	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#2	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#3	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#4	#2 and #3	369
#5	#1 or #4	369
#6	MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees	1844
#7	"klonidyna".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3490
#8	#6 or #7	3490
#9	#5 and #8	28
kwetiapina		
#1	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#2	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#3	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101

#4	#2 and #3	369
#5	#1 or #4	369
#6	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	605
#7	"quetiapine".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1571
#8	#6 or #7	1571
#9	#5 and #8	3
olanzapina		
#1	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#2	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#3	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#4	#2 and #3	369
#5	#1 or #4	369
#6	Olanzapine or Zolafren or Zyprexa or olanzapine pamoate.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2889
#7	#5 and #6	7
risperidon		
#1	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	1371
#2	Risperidone or Risperdal Consta or Risperida.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3067
#3	#1 or #2	3067
#4	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#5	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#6	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#7	#5 and #6	369
#8	#4 or #7	369
#9	#3 and #8	25
sulpiryd		
#1	MeSH descriptor: [Sulpiride] explode all trees	337
#2	Sulpiride or Sulperide.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	600
#3	#1 or #2	600
#4	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#5	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#6	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#7	#5 and #6	369
#8	#4 or #7	369
#9	#3 and #8	4
topiramamat		
#1	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#2	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#3	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#4	#2 and #3	369
#5	#1 or #4	369
#6	"topiramate".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1150
#7	#5 and #6	3
zyprazydon		
#1	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	221
#2	tourette*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	369
#3	disease* or disorder* or syndrome*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	424101
#4	#2 and #3	369
#5	#1 or #4	369
#6	ziprazidone or Ziprasidone or ziprasidone hydrochloride or Geodon.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	688
#7	#5 and #6	6

9.2. Diagram PRISMA



9.3. Informacje dotyczące finansowania poszczególnych substancji

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Risperidonum	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego		ryczałt
Risperidonum	178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	Schizofrenia		ryczałt
Sulpiridum	178.1, Leki przeciwpsychotyczne - klozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu
Aripiprazolum	178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt
Aripiprazolum	178.12, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Schizofrenia 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		bezpłatny do limitu
Ziprasidonum	178.9, Leki przeciwpsychotyczne - zyprasydon	Schizofrenia		ryczałt
Olanzapinum	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt
Olanzapinum	178.4, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego		ryczałt
Quetiapinum	178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt
Clonidinum	35.0, Leki antyadrenergiczne działające ośrodkowo - klonidyna	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Topiramatum	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt
Klonazepamum	158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	Padaczka		ryczałt

9.4. Szczegółowe dane dotyczące warunków finansowania analizowanych substancji czynnych na podstawie Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.

Załącznik 9.4 stanowi odrębny dokument.