

Kariprazyna (Reagila®)
w leczeniu dorosłych pacjentów ze
schizofrenią po nieskuteczności
lub w przypadku przeciwwskazań do
terapii pozostałymi lekami
przeciwpowpsychotycznymi II generacji

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
+48 22 642 67 39
ul. Franciszka Klimczaka 1,
02-797 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Klasyfikacja	10
2.1.2 Etiologia i patogenezę	11
2.1.3 Rozpoznanie	12
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	15
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.1.7 Wytyczne kliniczne	24
2.2 Wybór populacji docelowej	31
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	31
3 Interwencja	32
3.1 Charakterystyka kariprazyny	32
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	34
3.1.2 Przeciwwskazania	34
3.1.3 Przedawkowanie	34
3.1.4 Działania niepożądane	35
3.1.5 Status refundacyjny	39
4 Komparator	49
4.1 Refundowane technologie medyczne	49
4.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów	50
4.3 Charakterystyka komparatorów	51
4.3.1 Amisulpryd	51
4.3.2 Arypiprazol	56
4.3.3 Brekspiprazol	62
4.3.4 Klozapina	68
4.3.5 Lurazydon	78
4.3.6 Olanzapina	84
4.3.7 Kwetiapina	90
4.3.8 Risperidon	97
4.3.9 Sertyndol	104

4.3.10	Sulpiryd	110
4.3.11	Zyprazydon	114
5	Efekty zdrowotne	120
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	121
6	Podsumowanie	122
Aneks 1. Leki refundowane w leczeniu schizofrenii		124
Aneks 2. Skale oceny stosowane w schizofrenii.....		140
Spis rysunków.....		142
Spis tabel		143
Bibliografia		145

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BPRS	skala krótkiej oceny psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>);
CBT	terapia poznawczo-behawioralna (ang. <i>cognitive behavioral therapy</i>)
CGI-I	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Improvement</i>)
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EPS	objawy pozapiramidowe (ang. <i>extrapyramidal symptoms</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

Streszczenie

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną charakteryzującą się objawami, które można podzielić na trzy główne kategorie: pozytywne (np. urojenia, omamy, dezorganizacja myśli, mowy i zachowania), negatywne (np. błady afekt, anhedonia, awolicja, aspołeczność i alogia) i poznawcze (np. słabe funkcje wykonawcze, deficyty uwagi, problemy z pamięcią). Jest to jedno z najpoważniejszych i najbardziej wyniszczających zaburzeń psychicznych, które stanowi ogromne obciążenie społeczno-ekonomiczne dla pacjentów, opiekunów i społeczeństwa (Frampton 2019).

Schizofrenia jest złożonym, heterogenicznym zespołem zaburzeń behawioralnych i poznawczych, którego patogeneza nie została jednoznacznie określona. Dowody naukowe wskazują, że źródłem schizofrenii może być zakłócenie rozwoju mózgu wynikające z czynników genetycznych lub środowiskowych. Według jednej z teorii do powstawania objawów psychotycznych przyczynia się dysfunkcja neuroprzebieżności dopaminergicznej. Istnieją jednak dowody z badań klinicznych, wskazujące na zaangażowanie w proces powstawania objawów szerszego obszaru mózgu i większej ilości mechanizmów (Owen 2016).

Według Światowej Organizacji Zdrowia na całym świecie ze schizofrenią zmagają się aktualnie około 24 miliony ludzi (1 na 300 osób), co stanowi około 0,32% populacji. W przypadku dorosłych wskaźnik ten wynosi 1 na 222 osoby, czyli 0,42% populacji (WHO 2022). W 2014 r. w Polsce współczynnik zapadalności na schizofrenię wynosił 44,4 na 100 tys. mieszkańców, natomiast chorobowości rejestrowanej - 735,2 na 100 tys. mieszkańców (IZWOZ 2019). Początek choroby występuje najczęściej około 20. roku życia, przy czym u mężczyzn choroba pojawia się wcześniej niż u kobiet.

W Polsce nie istnieje centralny rejestr chorych na schizofrenię, natomiast oszacowania liczby chorych zakładają, że wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych. Według publikacji Kulik 2015 liczba ta wynosi od 335 tysięcy do 385 tysięcy, przy czym nawet połowa chorych nie została zdiagnozowana i nie otrzymuje odpowiedniej opieki. Z kolei według publikacji Okroj 2021 w Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys. Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem schizofrenii w Polsce wynosi 180-190 tys. pacjentów, z czego leczonych farmakologicznie jest 140-150 tys. pacjentów (IZWOZ 2015, AWA Latuda, AWA Reagila, E-ZDROWIE), co potwierdzają dane NIZP-PZH.

W publikacji Anczewska 2022 przeanalizowano dane z opublikowanej w 2019 roku przez Ministerstwo Zdrowia aplikacji internetowej przedstawiającej problem schizofrenii w Polsce jako jednej z chorób o najwyższym wskaźniku utraconych lat życia w zdrowiu (ang. *Disability Adjusted Life Years*, DALY). W Polsce wskaźnik DALY dla schizofrenii wynosił 13414,3 tys. w 2016 roku.

Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu schizofrenii poniesione w latach 2013-2016 przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych wyniosły średnio 1,1-1,2 mld PLN. Obserwowany jest stopniowy wzrost liczby chorych, którym wystawiono zaświadczenie lekarskie z powodu schizofrenii, liczby dni absencji chorobowej oraz liczby wystawionych zaświadczeń lekarskich. Przeciętna długość absencji chorobowej w roku u chorych ze schizofrenią wynosi ok. 68 dni, natomiast przeciętna długość 1 zwolnienia lekarskiego - ok. 22 dni (IZWOZ 2019).

Podstawę w leczeniu schizofrenii stanowi leczenie farmakologiczne prowadzące do redukcji objawów i osiągnięcia remisji choroby. Dodatkowym istotnym celem terapii jest zapobieganie nawrotom

choroby, osiągane poprzez dalsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ramach tzw. leczenia podtrzymującego. Ze względu na czas takiego leczenia duże znaczenie w tym okresie ma nie tylko skuteczność leku, ale również jego tolerancja oraz częstość występowania działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem. Z tego względu tolerancja leku jest istotnym czynnikiem rozważanym podczas doboru terapii przeciwpsychotycznej do pacjenta (Ascher-Svanum 2010).

Leczenie farmakologiczne schizofrenii opiera się na dwóch grupach leków, do których należą:

- leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji - starsze leki, których mechanizm działania jest oparty na blokadzie receptorów dopaminowych w mózgu, np. chlorpromazyna, flufenazyna, haloperydol, loksapina, molindon, perfenazyna, pimozyd, tiorydazyna, tiotiksen, trifluoperazyna (APA 2021, MNT 2021);
- leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji - poza oddziaływaniem na przewodnictwo dopaminowe, leki drugiej generacji wpływają również na poziom serotoniny. Do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji należą m.in.: amisulpryd, arypiprazol, asenapina, breksipiprazol, kariprazyna, kłozapina, iloperydon, lumateperon, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, paliperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon (AOTMiT 2010, APA 2021, MNT 2021). Niektóre leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, np. breksipiprazol, arypiprazol i kariprazyna, pobudzają przewodnictwo dopaminowe w wybranych częściach mózgu (MNT 2021).

Leki przeciwpsychotyczne są skuteczne w zmniejszaniu objawów pozytywnych, takich jak halucynacje słuchowe i urojenia, i pozostają podstawą zarówno doraźnego, jak i długotrwałego leczenia farmakologicznego. Istnieją dowody na to, że długotrwałe, podtrzymujące leczenie lekami przeciwpsychotycznymi skutecznie zapobiega nawrotom objawów psychotycznych, ale uciążliwe działania niepożądane, takie jak przyrost masy ciała, zaburzenia ruchowe i senność, są częste i przyczyniają się do słabego przestrzegania zaleceń. Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie jest często trudna do przewidzenia. Wybór optymalnego leku przeciwpsychotycznego jest zatem zwykle pragmatyczny, a jego celem jest zrównoważenie indywidualnych korzyści z kosztami i ryzykiem (Owen 2016).

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie rejestracji kariprazyny na terenie Unii Europejskiej: EPA 2022, EPA 2021, APA 2020, BAP 2019, PTP 2019 i CSG 2017. Wytyczne odnoszą się do leczenia schizofrenii na różnych jej etapach i przy zmiennych objawach. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie w schizofrenii leków przeciwpsychotycznych. W przypadku schizofrenii odpornej na leczenie zalecana jest kłozapina, jednak z powodu jej skutków ubocznych lek ten jest w większości przypadków rekomendowany dopiero po wcześniejszym przetestowaniu innych leków przeciwpsychotycznych; m.in. APA 2022 podkreśla, że wpływ kłozapiny na funkcje poznawcze wypada niekorzystnie w porównaniu do wielu innych leków, co należy brać pod uwagę podczas wyboru terapii.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wyróżnia się skutecznością spośród innych z wyjątkiem kłozapiny. Wytyczne skupiające się na pacjentach z objawami negatywnymi i wpływie terapii na funkcje poznawcze preferencyjnie przedstawiają grupę leków drugiej generacji, do której należy kariprazyna (EPA 2021, EPA 2022, PTP 2019), natomiast APA 2020, BAP 2019 i CSG 2017 kładą nacisk na indywidualny dobór terapii i nie prezentują leków przeciwpsychotycznych pierwszej ani drugiej generacji jako domyślnie preferowanych. W praktyce klinicznej, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w schizofrenii stosowane są liczne leki przeciwpsychotyczne pierwszej oraz drugiej generacji oraz leki długodziałające, przy czym większość przepisywanych substancji stanowią leki drugiej generacji (75% w Polsce w 2019 r. - E-ZDROWIE).

Zgodnie z ChPL Reagila, kariprazyna jest wskazana do leczenia schizofrenii u dorosłych i w tym wskazaniu znalazła się na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26

sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK). Kariprazyna w leczeniu schizofrenii u dorosłych uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną m.in. w Irlandii, Francji, Holandii, Niemczech i Australii. Agencje HTA w Szkocji i Walii również rekomendują stosowanie kariprazyny, jednak w ograniczonym wskazaniu, tj. w II linii leczenia u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi.

Kariprazyna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne (Obwieszczenie MZ). Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla kariprazyny o dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w ramach istniejącej grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wnioskowaną cenę zbytu netto kariprazyny, jednakową dla wszystkich opakowań (Reagila, kaps. twarde, 1,5 mg/3 mg/4,5 mg, 28 szt.), przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ na poziomie równym 189,80 PLN. Urzędową cenę zbytu (tj. z 8% podatkiem VAT), cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą hurtową) oraz cenę detaliczną (z marżą detaliczną zgodną z Ustawą refundacyjną) przyjęto na poziomie odpowiednio 204,98 PLN, 217,29 PLN oraz 236,22 PLN. Zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) Wnioskodawca proponuje [REDACTED]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w Polsce dostępnych jest wiele leków wskazanych w leczeniu schizofrenii podawanych doustnie lub domięśniowo, przy czym podanie w postaci wstrzyknięć możliwe jest dopiero w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami doustnymi w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. W związku z powyższym uznano, że kariprazyna nie zastąpi leków w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, co oznacza, że leki te nie stanowią komparatora dla kariprazyny.

Zgodnie z opinią analityków AOTMiT w AWA Rxulti z 2023 roku, w której oceniono raport HTA dla breksipirazolu w takim samym wskazaniu, jak obecnie wnioskowane dla kariprazyny, breksipirazol powinien zostać porównany ze wszystkimi aktualnie refundowanymi w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami II generacji, tj. z amisulprydem, arypiprazolem, kariprazyną, kłozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie jako komparatory dla kariprazyny, również uznano wszystkie aktualnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki II generacji, tj. **amisulpryd, arypiprazol, breksipirazol, kłozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.**

Mając na uwadze znaczną liczbę komparatorów oraz ich obecność na rynku od wielu lat zdecydowano, że do części głównej analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, tj. w latach 2019-2024. Ponadto, uzupełniająco zostaną włączone randomizowane badania kliniczne oraz badania efektywności praktycznej bezpośrednio porównujące kariprazynę z co najmniej jednym komparatorem.

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
Interwencja (I)	Kariprazyna (Reagila®, KAR) stosowana zgodnie z ChPL.
Komparator (C)	Komparatory: <ul style="list-style-type: none"> • amisulpryd (AMI), • arypiprazol (ARY), • brekspiprazol (BRE), • kłozapina (KLO), • lurazydon (LUR), • olanzapina (OLA), • kwetiapina (KWE), • rysperydon (RYS), • sertyndol (SER), • sulpiryd (SUL), • zyprazydon (ZYP), stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku skali PANSS, • zmiana wyniku skali BPRS, • zmiana wyniku skali CGI-S i CGI-I, • zmiana wyniku innych zastosowanych w badaniu skal, • redukcja objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych, poznawczych, itp.; • jakość życia, • odpowiedź na leczenie, • częstość nawrotów, • częstość hospitalizacji, • czas trwania remisji, • przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • przerwanie leczenia, • zgony.
Typ badań (S)	Opracowania wtórne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024) oraz badania RCT i RWE bezpośrednio porównujące kariprazynę z dowolnym komparatorem.

BPRS - skala krótkiej oceny psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. *Clinical Global Impression - Improvement*); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression - Severity*); PANSS - Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*); RCT - randomizowane kontrolowane badania kliniczne; RWE - badania efektywności praktycznej.

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania kariprazyny w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S) (AOTMiT 2016).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną charakteryzującą się objawami, które można podzielić na trzy główne kategorie: pozytywne (np. urojenia, omamy, dezorganizacja myśli/mowy i zachowania), negatywne (np. błady afekt, anhedonia, awolicja, aspołeczność i alogia) i poznawcze (np. słabe funkcje wykonawcze, deficyty uwagi, problemy z pamięcią). Jest to jedno z najpoważniejszych i najbardziej wyniszczających zaburzeń psychicznych, które stanowi ogromne obciążenie społeczno-ekonomiczne dla pacjentów, opiekunów i społeczeństwa (Frampton 2019).

2.1.1 Klasyfikacja

W wersji 10 Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (*International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) schizofrenia została sklasyfikowana w sposób przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 2. Klasyfikacja schizofrenii według ICD-10.

Kod ICD-10	Rozpoznanie
F.20	Schizofrenia
F20.0	Schizofrenia paranoidalna
F20.1	Schizofrenia hebefreniczna
F20.2	Schizofrenia katatoniczna
F20.3	Schizofrenia nieodróżniona (Schizofrenia atypowa)
F20.4	Depresja poschizofreniczna
F20.5	Schizofrenia rezydualna
F20.6	Schizofrenia prosta
F20.8	Schizofrenia innego rodzaju (Schizofrenia cenestopatyczna, zaburzenie podobne do schizofrenii BNO psychoza podobna do schizofrenii BNO)
F20.9	Schizofrenia nieokreślona

W najnowszej Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 obowiązującej od 1 stycznia 2022 roku na świecie, która w Polsce zostanie wdrożona w najbliższym czasie, wszystkie podtypy schizofrenii (np. paranoidalna, hebefreniczna, katatoniczna) zostały usunięte. Zamiast tego, schizofrenię podzielono w zależności od tego, czy jest to pierwszy epizod, wiele epizodów, czy schizofrenia ciągła oraz stan pacjenta: objawowy, remisja częściowa lub remisja pełna. Ponadto, osobne kody przeznaczono na inne określone lub nieokreślone epizody schizofrenii (ICD-11).

Tab. 3. Klasyfikacja schizofrenii według ICD-11.

Kod ICD-10	Rozpoznanie
6A20	Schizofrenia
6A20.0	Schizofrenia, pierwszy epizod
6A20.00	Schizofrenia, pierwszy epizod, obecnie objawowy
6A20.01	Schizofrenia, pierwszy epizod, w częściowej remisji
6A20.02	Schizofrenia, pierwszy epizod, w pełnej remisji
6A20.0Z	Schizofrenia, pierwszy epizod, nieokreślony
6A20.1	Schizofrenia, wiele epizodów
6A20.10	Schizofrenia, wiele epizodów, obecnie objawowe
6A20.11	Schizofrenia, wiele epizodów, w częściowej remisji
6A20.12	Schizofrenia, wiele epizodów, w pełnej remisji
6A20.1Z	Schizofrenia, wiele epizodów, nieokreślone
6A20.2	Schizofrenia, ciągła
6A20.20	Schizofrenia, ciągła, obecnie objawowe
6A20.21	Schizofrenia, ciągła, w częściowej remisji
6A20.22	Schizofrenia, ciągła, w pełnej remisji
6A20.2Z	Schizofrenia, ciągła, nieokreślone
6A20.Y	Inne określone epizody schizofrenii
6A20.Z	Schizofrenia, epizody nieokreślone

Ponadto, w najnowszej klasyfikacji ICD-11, w przypadku pierwotnych zaburzeń psychotycznych możliwe jest kodowanie objawów pozytywnych (6A25.0), negatywnych (6A25.1), depresyjnych (6A25.2), maniakalnych (6A25.3), psychomotorycznych (6A25.4) i poznawczych (6A25.5) (ICD-11).

W klasyfikacji ICD-10 i ICD-11 osobno wyodrębniono zaburzenia schizotypowe (odpowiednio F21 i 6A22) i zaburzenia schizoafektywne (F25 i 6A21), w leczeniu których również stosowane są leki wskazane w leczeniu schizofrenii (E-ZDROWIE).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Schizofrenia jest złożonym, heterogenicznym zespołem zaburzeń behawioralnych i poznawczych, którego patogeneza nie została jednoznacznie określona. Dowody naukowe wskazują, że źródłem schizofrenii może być zakłócenie rozwoju mózgu wynikające z czynników genetycznych i/lub środowiskowych. Według jednej z teorii do powstawania objawów psychotycznych przyczynia się dysfunkcja neuroprzebieżności dopaminergicznej. Istnieją jednak dowody z badań klinicznych, wskazujące na zaangażowanie w proces powstawania objawów szerszego obszaru mózgu i większej ilości mechanizmów. Pojawiają się dowody na to, że zaburzenia funkcji synaptycznych mogą leżeć u podstaw nieprawidłowości w łączności neuronalnej, prawdopodobnie z udziałem interneuronów, ale dokładny charakter, lokalizacja i czas tych zdarzeń jest niepewny (Owen 2016).

2.1.3 Rozpoznanie

Schizofrenia jest diagnozowana na podstawie wywiadu i badania stanu psychicznego, nie ma możliwości potwierdzenia choroby za pomocą testów diagnostycznych i/lub pomiaru biomarkerów. Schizofrenia zwykle objawia się psychozą, a głównym rozpoznaniem różnicowym w klasyfikacji zaburzeń psychicznych według Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*) są psychozy afektywne (zaburzenie afektywne dwubiegunowe z cechami psychotycznymi i duże zaburzenie depresyjne z cechami psychotycznymi), inne blisko spokrewnione psychozy nieafektywne (zaburzenie schizoafektywne, zaburzenie schizofreniczne, zaburzenie urojeniowe, krótkotrwałe zaburzenie psychotyczne i zaburzenie psychotyczne niewymienione nigdzie indziej), zaburzenia psychotyczne wywołane substancjami (alkoholem bądź innymi substancjami) oraz zaburzenia psychotyczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia. W diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę czas trwania choroby, charakter i schemat nadużywania substancji towarzyszących, współwystępowanie depresji lub manii oraz obecność choroby somatycznej (Owen 2016).

Diagnozę schizofrenii według kryteriów DSM-5 można postawić jeśli:

- występują ≥ 2 z poniższych objawów, każdy obecny przez znaczną część czasu w okresie 1 miesiąca (lub krócej, jeśli leczenie zakończyło się powodzeniem):
 - urojenia,
 - halucynacje,
 - zdezorganizowana mowa (np. częste wykolejanie się lub niespójność),
 - rażąco zdezorganizowane lub katatoniczne zachowanie,
 - objawy negatywne (tj. zmniejszona ekspresja emocjonalna lub niechęć),przy czym co najmniej jednym z objawów muszą być urojenia, halucynacje lub dezorganizacja mowy;
- ciągłe oznaki zaburzeń utrzymują się przez co najmniej 6 miesięcy, w czasie których:
 - musi występować co najmniej 1 miesiąc objawów (lub krócej w przypadku skutecznego leczenia), które spełniają powyższe kryteria (tj. należą do symptomów fazy aktywnej),
 - mogą występować okresowe objawy prodromalne bądź rezydualne,
 - oznaki zaburzenia mogą objawiać się wyłącznie objawami negatywnymi lub dwoma lub więcej wymienionymi powyżej objawami występującymi w postaci osłabionej;
- przez znaczną część czasu od początku zaburzenia poziom funkcjonowania w jednym lub kilku głównych obszarach, takich jak praca, relacje międzyludzkie lub dbanie o siebie, jest wyraźnie niższy od poziomu funkcjonowania w tych obszarach przed wystąpieniem choroby (w przypadku, gdy choroba ma początek w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania nie dochodzi do osiągnięcia oczekiwanego poziomu

funkcjonowania w zakresie relacji interpersonalnych, osiągnięć akademickich lub zawodowych);

- wykluczono zaburzenie schizoafektywne oraz zaburzenie depresyjne lub dwubiegunowe z cechami psychotycznymi.
- zakłóceń funkcjonowania nie można przypisać fizjologicznym skutkom działania substancji (np. narkotyku, leku) ani innego stanu medycznego;
- jeśli w wywiadzie występowały zaburzenia ze spektrum autyzmu lub zaburzenia komunikacji o początku w dzieciństwie, dodatkowe rozpoznanie schizofrenii stawia się tylko wtedy, gdy oprócz innych wymaganych objawów schizofrenii przez co najmniej 1 miesiąc występują wyraźne urojenia lub omamy (lub mniej, jeśli leczenie zakończyło się powodzeniem) (DSM-5).

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Schizofrenia należy do chorób przewlekłych, a jej etapy oraz przebieg mogą się znacząco różnić u poszczególnych pacjentów. Nawet w przypadku odpowiednio dobranego leczenia w przypadku schizofrenii występuje wysokie ryzyko nawrotów oraz zaostrzeń choroby.

Według najnowszych źródeł literaturowych w przebiegu schizofrenii można wyróżnić trzy fazy, przy czym część objawów choroby jest charakterystyczna dla więcej niż jednej fazy. Etapami wyróżnianymi w przebiegu schizofrenii są prodromalny, aktywny i resztkowy. Diagnozowanie etapów schizofrenii jest istotne dla dobrania odpowiedniej terapii i zapewnienia pacjentowi leczenia właściwego dla danej fazy choroby.

Faza prodromalna

Faza prodromalna jest pierwszym etapem schizofrenii, występującym zanim pojawią się zauważalne objawy psychotyczne. Na tym etapie osoba przechodzi zmiany behawioralne i poznawcze, które z czasem mogą przejść w psychozę.

Wczesne stadium schizofrenii zwykle wiąże się z niespecyficznymi objawami, które występują również w innych chorobach psychicznych, takich jak depresja.

Objawy prodromalnej schizofrenii obejmują:

- izolację społeczną,
- brak motywacji,
- lęk,
- drażliwość,
- trudności z koncentracją,
- zmiany w wykonywaniu codziennych czynności,
- problemy ze snem,

- zaniedbywanie higieny osobistej,
- nieobliczalne zachowanie,
- łagodne lub słabo uformowane halucynacje.

Według autorów opracowania z 2018 r. aż 73% osób ze schizofrenią doświadcza fazy prodromalnej, zanim rozwiną się u nich charakterystyczne objawy schizofrenii. Niestety identyfikacja osób w fazie prodromalnej w dalszym ciągu sprawia duże trudności (Conroy 2018, MNT 2024).

Faza aktywna

Na tym etapie osoby ze schizofrenią wykazują charakterystyczne objawy psychozy, w tym halucynacje, urojenia i paranoję.

Aktywna schizofrenia lub aktywna psychoza obejmuje objawy, takie jak:

- halucynacje, w tym widzenie, słyszenie, wążanie lub czucie rzeczy, których inni nie odczuwają,
- urojenia, które są fałszywymi pojęciami lub ideami, w które dana osoba wierzy, nawet jeśli przedstawiono im dowody przeciwne,
- zdezorientowane i zdezorganizowane myśli,
- nieuporządkowana lub pomieszana mowa,
- nadmierna ruchliwość,
- mamrotanie,
- śmianie się do siebie,
- apatia lub otępienie emocjonalne (MNT 2024).

Schizofrenia rezydualna

Podręcznik diagnostyczny i statystyczny, wydanie piąte (DSM-5) nie uznaje już tego etapu za właściwy do celów diagnostycznych. Istnieją jednak charakterystyczne dla tego etapu objawy, na które warto zwrócić uwagę.

W schizofrenii rezydualnej osoba doświadcza mniejszej ilości lub mniej poważnych objawów niż te obserwowane w fazie aktywnej.

Zazwyczaj ludzie na tym etapie nie doświadczają pozytywnych objawów, takich jak halucynacje czy urojenia.

Etap rezydualny jest podobny do etapu prodromalnego. Ludzie mogą doświadczać negatywnych objawów, takich jak brak motywacji, niski poziom energii lub obniżony nastrój.

Objawy rezydualnej schizofrenii obejmują:

- wycofanie społeczne,
- trudności z koncentracją,

- trudności w planowaniu i uczestnictwie w zajęciach,
- zmniejszona mimika twarzy lub jej brak,
- płaski, monotony głos,
- ogólny brak zainteresowania (MNT 2024).

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Schizofrenia występuje na całym świecie i przez dziesięciolecia powszechnie uważano, że ryzyko zachorowania w ciągu całego życia wynosi 1%, niezależnie od takich czynników jak położenie geograficzne czy płeć. Mogłoby to sugerować, że czynniki środowiskowe nie mają istotnego wpływu na ryzyko zachorowania, bądź że czynniki odpowiedzialne za zwiększenie ryzyka są wszechobecne we wszystkich badanych populacjach (Owen 2016).

Teoria dotycząca jednolitego ryzyka zachorowania na schizofrenię została podważona w wyniku przeprowadzenia serii metaanaliz przez McGratha i współpracowników (McGrath 2008). Na podstawie wyników analiz autorzy oszacowali, że zapadalność na 100 000 osób rocznie wynosi około 15 u mężczyzn i 10 u kobiet, punktowa częstość występowania choroby wynosi 4,6 na 1000, a ryzyko zachorowania w ciągu całego życia wynosi około 0,7%. Wskaźniki te opierają się na stosunkowo konserwatywnych kryteriach diagnostycznych, a gdy zastosuje się szersze kryteria obejmujące inne zaburzenia psychiatryczne, takie jak zaburzenia urojeniowe, krótkotrwałe zaburzenia psychiatryczne i psychozy, które nie zostały określone inaczej, wskaźniki te są wyższe. Warto zaznaczyć, że McGrath i współpracownicy udokumentowali dużą zmienność między badaniami, pięciokrotną lub większą, której nie można przypisać różnicom diagnostycznym lub innym różnicom metodologicznym, ale która wskazywała na rzeczywiste różnice w występowaniu i ekspozycji na czynniki etiologiczne. W związku z tymi odkryciami pojawiły się liczne nowe badania, mające na celu określenie czynników ryzyka oraz poznanie etiologii choroby (Owen 2016, van Os 2009).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na całym świecie ze schizofrenią zmagają się aktualnie około 24 milionów ludzi (1 na 300 osób), co stanowi około 0,32% populacji. W przypadku dorosłych wskaźnik ten wynosi 1 na 222 osoby, czyli 0,42% populacji. Początek choroby występuje najczęściej około 20. roku życia, przy czym u mężczyzn choroba pojawia się wcześniej niż u kobiet (WHO 2022).

W Polsce nie istnieje centralny rejestr chorych na schizofrenię, natomiast oszacowania liczby chorych zakładają, że wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych. Według publikacji Kulik 2015 liczba ta wynosi od 335 tysięcy do 385 tysięcy, przy czym nawet połowa chorych nie została zdiagnozowana i nie otrzymuje odpowiedniej opieki. Z kolei według publikacji Okroj 2021 w Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys.

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych zapadalność rejestrowana w roku 2016 dla rozpoznań z grupy „Schizofrenia” wyniosła w Polsce 14,7 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej wyniósł 38,1 na 100 tys. Ludności (AWA Reagila).

Współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. mieszkańców dla Polski wyniósł 44,4 w 2014 r. Rysunek poniżej prezentuje wartość wskaźników zapadalności rejestrowanej na

schizofrenię w 2014 r. na 100 tys. mieszkańców w podziale na województwa. Największa wartość tego wskaźnika została oszacowana dla województwa podlaskiego i wyniosła 57,72, natomiast najniższa dla województwa zachodniopomorskiego - 35,51 (IZWOZ 2019).

Rys. 1. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta (IZWOZ 2019).



Liczba chorych na 100 tys. mieszkańców Polski wynosi 735,2. Na rysunku poniżej przedstawiono liczbę pacjentów chorujących na schizofrenię w poszczególnych województwach w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców. Najwyższy wskaźnik 926/100 tys. mieszkańców odnotowano w województwie podlaskim, natomiast najniższy w województwie wielkopolskim - 523/100 tys. mieszkańców.

Rys. 2. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta (IZWOZ 2019).



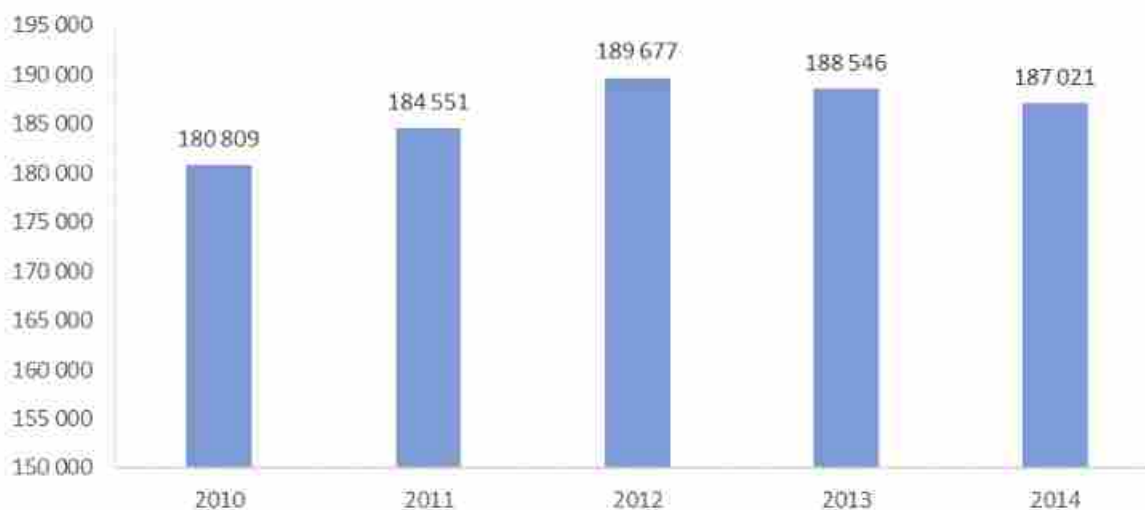
Według danych NFZ w 2017 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem F20 - schizofrenia - korzystających w ciągu roku ze świadczeń zdrowotnych finansowanych przez NFZ wyniosła około 179 tys. (AWA Reagila). Zgodnie z danymi NIZP-PZH w latach 2011-2020 w Polsce w poradniach zdrowia psychicznego leczonych z powodu schizofrenii było średnio 367 pacjentów na 100 000 osób, co przy obecnej liczbie mieszkańców Polski (37 636 508 - stan na 31.12.2023 r.; GUS 2024) przekłada się na ok. 138 tys. chorych - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Liczba pacjentów leczonych w poradniach zdrowia psychicznego z powodu schizofrenii (ICD-10: F20) w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w latach 2017-2020 (NIZP-PZH).

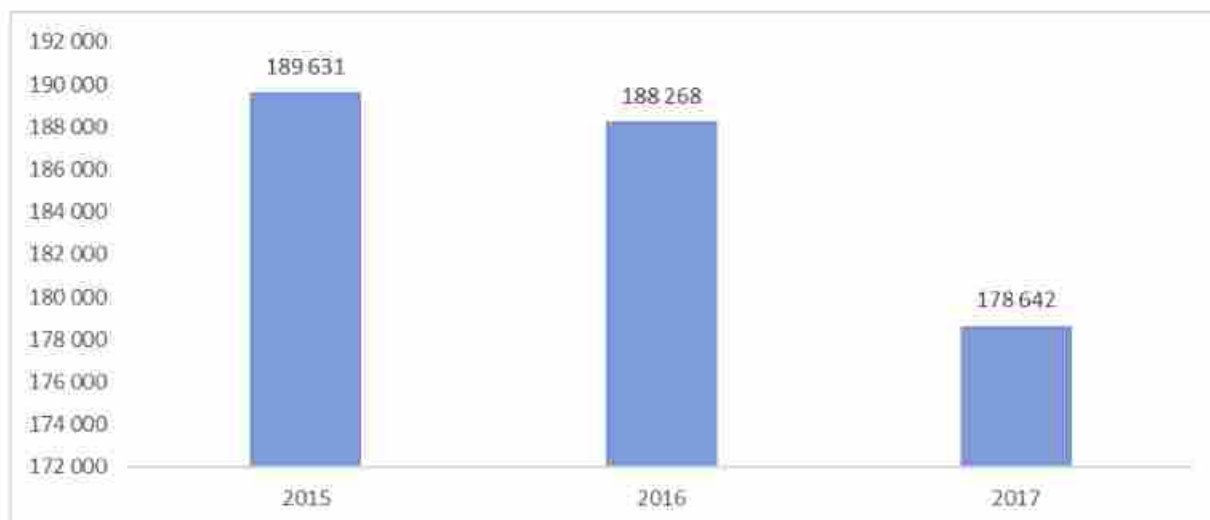
Parametr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Na 100 tys. mieszkańców	368,6	387,2	386,7	370,1	362,0	367,4	354,8	371,3	359,9	342,2

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem schizofrenii w Polsce wynosi 180-190 tys. pacjentów, z czego leczonych farmakologicznie jest 140-150 tys. pacjentów (IZWOZ 2015, AWA Latuda, E-ZDROWIE) - patrz rysunki poniżej.

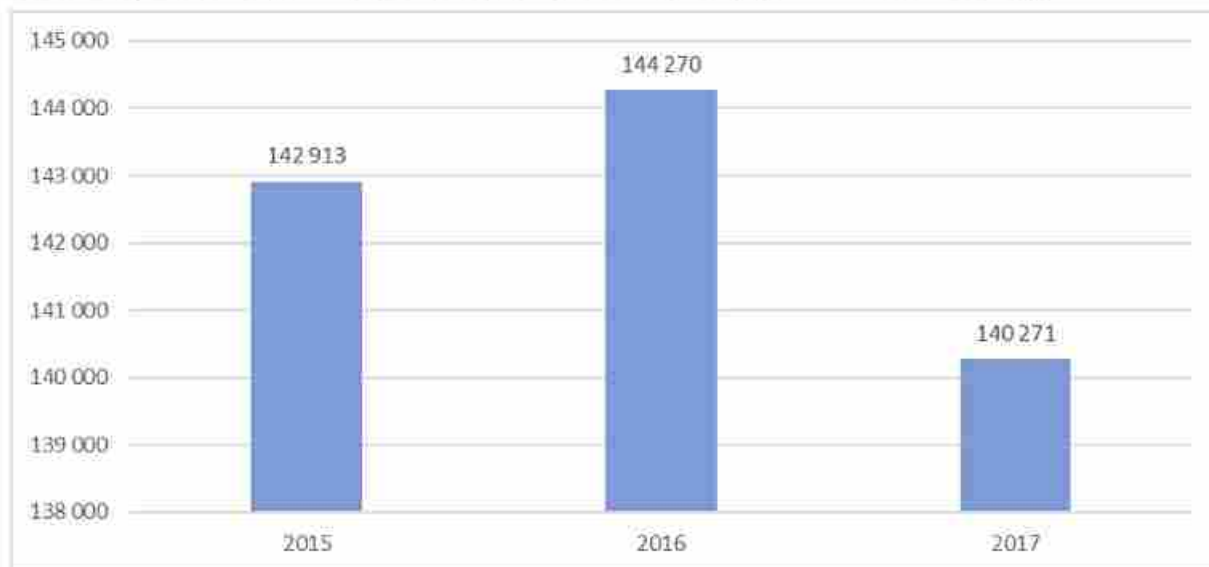
Rys. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w ramach umów NFZ w latach 2010-2014 (IZWOZ 2015).



Rys. 4. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) wg danych NFZ (AWA Latuda).



Rys. 5. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem F20, u których zrefundowano ≥ 1 lek spośród AMI, ARY, KLO, KWE, OLA, RYS, SER, ZYP wg danych NFZ (AWA Latuda).



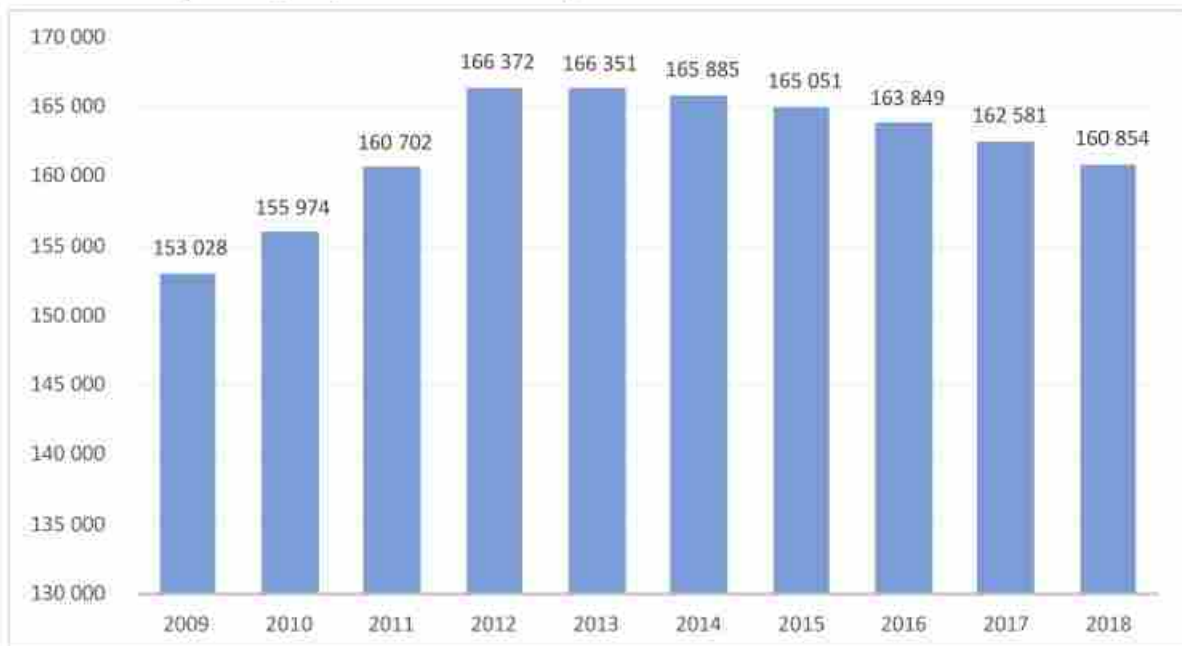
Rys. 6. Liczba pacjentów 18+, którym sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem F20, F21 i F25 i którym w tym samym roku zrefundowano lek o kodzie ATC N05A (E-ZDROWIE).



W publikacji Anczewska 2022 przeanalizowano dane z opublikowanej w 2019 roku przez Ministerstwo Zdrowia aplikacji internetowej przedstawiającej problem schizofrenii w Polsce jako jednej z chorób o najwyższym wskaźniku utraconych lat życia w zdrowiu (ang. *Disability Adjusted Life Years, DALY*). W Polsce wskaźnik DALY dla schizofrenii wynosił w 2016 roku 13414,3 tys. W opracowaniu skorzystano z bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w której pacjenci są identyfikowani z użyciem kodu PESEL. W bazie można znaleźć informacje o podstawowych wskaźnikach demograficznych, do których należą: płeć, wiek oraz miejsce zamieszkania. Ponadto baza zawiera informacje o udzielonych świadczeniach i ich

finansowaniu na terenie całej Polski. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące świadczeń psychiatrycznych udzielonych osobom dorosłym, dla których główną chorobą była schizofrenia identyfikowana poprzez kody według klasyfikacji ICD-10: F20.0 (schizofrenia paranoidalna), F20.1 (schizofrenia hebefreniczna), F20.2 (schizofrenia katatoniczna), F20.3 (schizofrenia niezróżnicowana), F20.4 (depresja poschizofreniczna), F20.5 (schizofrenia rezydualna), F20.6 (schizofrenia prosta), F20.8 (schizofrenia innego rodzaju), F20.9 (schizofrenia, nieokreślona). Ponadto uwzględniono rozpoznanie F20, bez odnotowanego dodatkowego kodu choroby (Anczewska 2022). Na rysunku poniżej przedstawiono łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, którzy skorzystali ze świadczeń psychiatrycznych w latach 2009-2018. W ciągu dziesięciu lat liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii otrzymujących świadczenia w sektorze publicznym wzrosła o 5%. Nieznaczny spadek notowany od roku 2012 może wynikać z tzw. modelu psychiatrii środowiskowej. Model ten skupia się na ograniczeniu leczenia schizofrenii w warunkach szpitalnych na rzecz opieki w środowisku społecznym, w którym pacjenci funkcjonują na co dzień - np. w środowisku rodzinnym bądź zawodowym (Anczewska 2022).

Rys. 7. Liczba pacjentów ze schizofrenią hospitalizowanych w latach 2009-2018 na oddziałach stacjonarnych (Anczewska 2022).



W 2014 r. liczba hospitalizacji pacjentów z powodu schizofrenii wyniosła 45,6 tys. W 2014 r. liczba hospitalizacji pacjentów z powodu schizofrenii w przeliczeniu na 100 tys. dorosłych osiągnęła najwyższe wskaźniki w województwach: podlaskim (245,5), opolskim (216,7) i świętokrzyskim (188,2). Najniższe wskaźniki odnotowano w województwach: wielkopolskim (100,8), śląskim (124,4) oraz dolnośląskim (129,6) (IZWOZ 2019).

Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu schizofrenii poniesione w latach 2013-2016 przez ZUS wyniosły średnio 1,1-1,2 mld PLN (IZWOZ 2019) - patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu schizofrenii poniesione w latach 2013-2016 przez ZUS w tys. PLN (IZWOZ 2019).

Parametr	2013	2014	2015	2016
Ogółem	1 113 340,5	1 196 620,8	1 249 260,8	1 111 392,7
- renty z tytułu niezdolności do pracy	827 785,8	896 734,2	971 633,8	782 411,4
- renty socjalne	252 646,7	266 458,6	243 606,6	292 383,1
- świadczenie rehabilitacyjne	9 881,4	10 030,1	8 288,9	8 747,6
- absencja chorobowa	23 005,1	23 378,2	25 700,0	27 837,5
- rehabilitacja lecznicza	21,5	19,7	31,5	13,1

Obserwowany jest stopniowy wzrost liczby chorych którym wystawiono zaświadczenie lekarskie z powodu schizofrenii (od 9,0 tys. w 2013 r. do 9,8 tys. w 2016 r.), liczby dni absencji chorobowej (od 608,8 tys. w 2013 r. do 667,2 tys. w 2016 r.) oraz liczby wystawionych zaświadczeń lekarskich (od 27,8 tys. w 2013 r. do 30,7 tys. w 2016 r.). Przeciętna długość absencji chorobowej w roku u chorych ze schizofrenią wynosi ok. 68 dni, natomiast przeciętna długość 1 zwolnienia lekarskiego - ok. 22 dni.

Tab. 6. Liczba osób ubezpieczonych w ZUS, którym wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu choroby własnej oraz związane z tym statystyki dotyczące absencji chorobowej (IZWOZ 2019).

Parametr	2013	2014	2015	2016
Liczba osób ubezpieczonych w ZUS, którym wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu choroby własnej, tys.	9,0	9,1	9,5	9,8
Liczba dni absencji chorobowej, tys.	608,8	610,9	643,2	667,2
Liczba zaświadczeń lekarskich, ty.	27,8	27,9	29,2	30,7
Przeciętna długość absencji chorobowej, dni	67,60	67,21	67,86	68,20
Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego, dni	21,89	21,93	22,01	21,72

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawę w leczeniu schizofrenii stanowi leczenie farmakologiczne, prowadzące do redukcji objawów i osiągnięcia remisji choroby. Dodatkowym istotnym celem terapii jest zapobieganie nawrotom choroby, osiągane poprzez dalsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ramach tzw. leczenia podtrzymującego. Ze względu na czas takiego leczenia duże znaczenie w tym okresie ma nie tylko skuteczność leku, ale również

jego tolerancja oraz częstość występowania działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem (Ascher-Svanum 2010).

Leczenie farmakologiczne schizofrenii opiera się na dwóch grupach leków, do których należą:

- Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji – starsze leki, których mechanizm działania jest oparty na blokadzie receptorów dopaminowych w mózgu. Do tej grupy leków zaliczane są:
 - chloropromazyna,
 - flufenazyna,
 - haloperydol,
 - loksapina,
 - molindon,
 - perfenazyna,
 - pimozyd,
 - tiorydazyna,
 - tiotiksen,
 - trifluoperazyna (APA 2021, MNT 2021).
- Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji – poza oddziaływaniem na przekąźnictwo dopaminowe, leki drugiej generacji wpływają również na poziom serotoniny. Do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji należą:
 - amisulpryd,
 - aripiprazol,
 - asenapina,
 - brekspiprazol,
 - kariprazyna,
 - kłozapina,
 - iloperydon,
 - lumateperon,
 - lurazydon,
 - olanzapina,
 - paliperydon,
 - kwetiapina,
 - rysperydon,
 - sertyndol,

- sulpiryd (czasem zaliczany do leków I generacji; Siwek 2021, Rzewuska 1998, Brown 1998, Wang 2014)
- zyprazydon (AOTMiT 2010, APA 2021, MNT 2021).

Niektóre leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji pobudzają przekąźnictwo dopaminowe w wybranych częściach mózgu. Przykładami takich leków są:

- aripiprazol,
- brekspiprazol,
- kariprazyna (MNT 2021).

Zgodnie z nomenklaturą opartą o neuronaukę (Neuroscience-based Nomenclature; www.nbn2.org), leki przeciwpsychotyczne skategoryzować można jako:

- antagonistów receptora dopaminowego D₂: flufenazyna, haloperidol, perfenazyna, pimozyd;
- antagonistów receptora dopaminowego D₂ i serotoninowego typu 2 (5-HT₂): chlorpromazyna, iloperydon, loksapina, **lurazydon**, **olanzapina**, tioryzadyna, trifluoperazyna, zyprazydon;
- częściowych agonistów receptora dopaminowego D₂ i 5-HT_{1A} i antagonistów receptora 5-HT_{2A}: **aripiprazol**, **brekspiprazol**, **kariprazyna**;
- antagonistów receptorów 5-HT_{2A}, D₂ oraz norepinefryny (NE): asenapina;
- antagonistów receptorów 5-HT_{2A}, D₂ oraz NE α₂: klozapina, paliperydon, **rysperydon**;
- antagonistów receptorów 5-HT_{2A}, D₂ oraz inhibitor transportera wychwyty zwrotnego NE: kwetiapina (APA 2021).

Leki przeciwpsychotyczne są stosunkowo skuteczne w zmniejszaniu objawów pozytywnych, takich jak halucynacje słuchowe i urojenia, i pozostają podstawą zarówno doraźnego, jak i długotrwałego leczenia farmakologicznego. Istnieją dowody na to, że długotrwałe, podtrzymujące leczenie lekami przeciwpsychotycznymi skutecznie zapobiega nawrotom objawów psychotycznych, ale uciążliwe działania niepożądane, takie jak przyrost masy ciała, zaburzenia ruchowe i senność, są częste i przyczyniają się do słabego przestrzegania zaleceń. Ponadto znacząca liczba pacjentów nie wykazuje żadnej odpowiedzi bądź w najlepszym przypadku wykazuje częściową odpowiedź na leczenie obecnie dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi w zakresie objawów pozytywnych. Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie jest często trudna do przewidzenia. Wybór optymalnego leku przeciwpsychotycznego jest zatem zwykle pragmatyczny, a jego celem jest zrównoważenie indywidualnych korzyści z kosztami i ryzykiem (Owen 2016).

Podczas gdy leki przeciwpsychotyczne pozostają podstawą leczenia, skuteczne leczenie schizofrenii wymaga, aby farmakoterapia była wspomagana poprzez wsparcie psychologiczne i społeczne. Taki model opieki obejmuje podejścia mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń, a także wsparcie zawodowe i edukacyjne oraz rehabilitację. Wymaga to wielodyscyplinarnego podejścia, w którym biorą udział różni pracownicy służby zdrowia i

organizacje świadczące usługi w ramach opieki środowiskowej. Terapia psychologiczna jest wskazana przez aktualne brytyjskie wytyczne NICE, które zalecają, aby każdemu pacjentowi ze schizofrenią zaproponować leki przeciwpsychotyczne oraz terapię poznawczo-behawioralną (CBT) i interwencję rodzinną. Stosowanie CBT jest uzasadnione dowodami, że różne potencjalnie zmienne mechanizmy psychologiczne zwiększają ryzyko wystąpienia określonych objawów, jednak stopień skuteczności i opłacalności CBT w schizofrenii nie jest jednoznacznie określony. Postępowanie medyczne koncentruje się również na zdrowiu fizycznym: w szczególności stosowane są środki zapobiegawcze, takie jak porady dietetyczne, zalecanie ćwiczeń i pomoc w rzuceniu palenia, a dodatkowo monitorowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i metabolicznego. W wielu krajach opieka jest świadczona przez multidyscyplinarny zespół specjalistów ds. zdrowia psychicznego i koncentruje się zarówno na opiece zdrowotnej, jak i społecznej (Owen 2016).

2.1.7 Wytyczne kliniczne

Strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej przeszukano 05.06.2024 r. Poniżej zestawiono odnalezione polskie i europejskie lub ogólnosięwiatowe wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane po dacie rejestracji kariprazyny w Unii Europejskiej (tj. 13 lipca 2017 r.), dotyczące leczenia schizofrenii:

- *European Psychiatric Association (EPA) z 2022 r. (funkcje poznawcze);*
- *European Psychiatric Association (EPA) z 2021 r. (objawy negatywne);*
- *American Psychiatric Association (APA) z 2020 r.;*
- *British Association for Psychopharmacology (BAP) z 2019 r.;*
- *Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) z 2019 r. (tylko objawy negatywne);*
- *Canadian Schizophrenia Guidelines z 2017 r.*

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych opublikowanych w latach 2017-2024.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
EPA 2022 (Europa)	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Leki przeciwpsychotyczne II generacji są rekomendowane ze względu na ich korzystny profil poznawczy w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych I generacji (A).• Dla pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych, którym podawane są leki przeciwpsychotyczne I generacji, powinno się rozważyć przejście na leki przeciwpsychotyczne II generacji (A).• Nie wykazano wyraźniej przewagi dla żadnego z leków przeciwpsychotycznych II generacji nad cząsteczkami z tej samej kategorii w odniesieniu do poprawy wyników funkcji poznawczych (B).

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<ul style="list-style-type: none"> Nowe leki przeciwpsychotyczne II generacji, takie jak kariprazyna, brekspiprazol czy lumateperon wykazują obiecujące wyniki dotyczące skuteczności pod względem wpływu na zdolności poznawcze, choć do ich pełnej oceny należy wykonać więcej badań. <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A- Co najmniej jedno badanie lub przegląd ocenione jako I i mające bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej LUB zbiór dowodów składający się głównie z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I, mających bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</p> <p>B- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II, mające bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I lub II</p> <p>C- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II-III, mające bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako II lub III</p> <p>D- Poziom dowodów oceniony jako III lub IV LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako III lub IV LUB konsensus ekspertów</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>I- Możliwe do uogólnienia badania, przeglądy systematyczne lub metaanalizy</p> <p>II- Badania koncepcyjne, niesystematyczne przeglądy o niskim stopniu selekcji z zastosowaniem jasno określonych strategii wyszukiwania</p> <p>III- Badania opisowe, niesystematyczne przeglądy z wysokim stopniem selekcji tendencyjność ze względu na niezdefiniowane lub słabo zdefiniowane strategie wyszukiwania</p> <p>IV- Pojedyncze studium przypadku, artykuły redakcyjne</p>
EPA 2021 (Europa)	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Depresja, objawy pozytywne i działania niepożądane powinny być leczone u pacjentów z objawami negatywnymi. Leczenie tych problemów powinno być zgodne z dostępnymi wytycznymi leczenia, ponieważ nie ma dowodów popierających szczególne podejście do pacjentów z objawami negatywnymi (B). U pacjenta z objawami negatywnymi i współistniejącą depresją, należy rozważyć zmianę na lek przeciwpsychotyczny o właściwościach przeciwdepresyjnych (B). U pacjentów wykazujących objawy negatywne i ze współistniejącą depresją należy rozważyć dodatkowe podawanie antydepresantu (B). Jeśli dodatkowe leczenie antydepresantem nie skutkuje poprawą związaną z objawami negatywnymi i/lub depresją, należy przerwać leczenie antydepresantem w celu uniknięcia polipragmacji (B). U pacjentów wykazujących objawy negatywne, które uznane zostały za wtórne względem objawów pozytywnych, leczenie lekami przeciwpsychotycznymi może zostać zoptymalizowane przez stosowanie się do istniejących rekomendacji dotyczących zakresu dawki i zmian leków (C). U pacjentów wykazujących objawy negatywne objawy, które uznane zostały za wtórne względem objawów pozytywnych, należy rozważyć próbę terapii klozapiną (B). Jeśli u pacjenta wykazującego objawy negatywne pojawiają się efekty uboczne pozapiramidalne i/lub wzmożona senność, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego lub zmianę leku na niosący niższe ryzyko takich skutków ubocznych (C).

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów wykazujących objawy negatywne, którzy leczeni są lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji, należy rozważyć przejście na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (B). • Pacjentów z objawami negatywnymi, jeśli nie zaobserwuje się poprawy dotyczącej objawów negatywnych po optymalizacji leczenia przeciwpsychotycznego, należy rozważyć dodatkowe leczenie antydepresantem po rozpatrzeniu ryzyka i zysków takiego rozwiązania. Ta rekomendacja dotyczy także pacjentów niewykazujących objawów depresyjnych. Nie można natomiast przedstawić konkretnych rekomendacji dla pacjentów z pierwotnymi objawami negatywnymi. SSRI są najintensywniej przebadaną grupą leków, lecz obecnie dostępne dane nie pozwalają na rekomendację konkretnej klasy leków lub pojedynczego leku. Jeśli próba z dodatkowym lekiem przeciwdepresyjnym nie wiąże się z objawów negatywnych i/lub depresji, lek przeciwdepresyjny należy odstawić, aby uniknąć polifarmakoterapii (B). <p><u>Stopień rekomendacji:</u> <i>A- Co najmniej jedno badanie lub przegląd ocenione jako I i mające bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej LUB zbiór dowodów składający się głównie z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I, mających bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</i> <i>B- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II, mające bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I lub II</i> <i>C- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II-III, mające bezpośrednio zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako II lub III</i> <i>D- Poziom dowodów oceniony jako III lub IV LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako III lub IV LUB konsensus ekspertów</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> <i>I- Możliwe do uogólnienia badania, przeglądy systematyczne lub metaanalizy</i> <i>II- Badania koncepcyjne, niesystematyczne przeglądy o niskim stopniu selekcji z zastosowaniem jasno określonych strategii wyszukiwania</i> <i>III- Badania opisowe, niesystematyczne przeglądy z wysokim stopniem selekcji tendencyjność ze względu na niezdefiniowane lub słabo zdefiniowane strategie wyszukiwania</i> <i>IV- Pojedyncze studium przypadku, artykuły redakcyjne</i></p>
<p>APA 2020 (USA)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ze schizofrenią powinni być leczeni lekami przeciwpsychotycznymi i monitorowani pod kątem skuteczności i skutków ubocznych (1A). 2. Pacjenci z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych powinni kontynuować leczenie (1A). 3. Proponowane jest kontynuowanie leczenia tym samym lekiem przeciwpsychotycznym u pacjentów z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (2B). 4. U pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie należy zastosować klozapinę (1B). <p><u>Zalecenia dotyczące wyboru leczenia farmakologicznego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wybór leku przeciwpsychotycznego zależy od wielu czynników specyficznych dla każdego chorego. Zalecany jest wywiad lekarski w celu ustalenia preferencji pacjenta dotyczących leczenia oraz wcześniejszych odpowiedzi na leczenie.

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<p>2. Oparte na dowodach naukowych uszeregowanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji lub algorytmiczne podejście do wyboru leków nie jest możliwe ze względu na znaczną niejednorodność badań klinicznych, ograniczoną liczbę porównań bezpośrednich oraz ograniczone dane z badań dla szeregu leków.</p> <p>3. Wśród leków przeciwpsychotycznych wytyczne APA wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki pierwszej generacji: chlorpromazynę, fluflenazynę, haloperydol, loksapinę, molindon, perfenazynę, pimozyd, tiorydazynę, tiotiksen, trifluoroperazynę; • leki drugiej generacji: aripiprazol, asenapinę, breksipiprazol, kariprazynę, klozapinę, iloperydon, lurazydon, olanzapinę, paliperydon, kwetiapinę, rysperydon, zyprazydon. <p><u>Stopień rekomendacji:</u> <i>Wysoki (A)- wysoka pewność, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły nasze zaufanie do szacowanego efektu.</i> <i>Umiarkowany (B)- umiarkowane zaufanie, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Dalsze badania mogą zmienić oszacowanie.</i> <i>Niski (C)- niska pewność, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Dalsze badania prawdopodobnie zmienią szacowanie.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1- rekomendacja 2- sugestia</p>
BAP 2019 (UK)	<p><u>Pierwszy epizod schizofrenii:</u></p> <p>1. Niskie lub umiarkowane dawki leków przeciwpsychotycznych stanowią pierwszą linię leczenia schizofrenii. W większości przypadków pierwszego epizodu schizofrenii uzyskuje się dobrą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu leków.</p> <p>2. Nie ma wystarczających dowodów wskazujących na różnice w skuteczności leków przeciwpsychotycznych przy pierwszym epizodzie schizofrenii, chociaż niektóre leki (np. olanzapina, amisulpryd, rysperydon) mogą działać trochę lepiej niż inne.</p> <p>3. Wyboru leku u dorosłych chorych należy dokonać z pacjentem, głównie na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa. Gdy choroba objawia się znacznym pobudzeniem, agresją, niepokojem, bezsennością lub stresem wskazane może być zastosowanie leków przeciwpsychotycznych ze znacznym antagonizmem w kierunku receptorów H₁, α₁ i 5-HT₂ w celu zmniejszenia pobudzenia i zapewnienia sedacji (uspokojenie, zmniejszenie poziomu lęku).</p> <p>4. W przypadku ryzyka stresu z powodu podekscytowania, poważnych lęków, wrogości lub bezsenności, można zastosować benzodiazepiny lub leki przeciwhistaminowe jako leczenie pomocnicze.</p> <p>5. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach stosowania leku przeciwpsychotycznego lub remisji w przypadku zastosowania połączenia leku przeciwpsychotycznego z innymi lekami przez dłuższy okres czasu, należy zmienić stosowany lek przeciw psychotyczny.</p> <p>6. Po uzyskaniu remisji leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi w standardowej dawce znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu na co najmniej 2 lata.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>1. Ustalona schizofrenia wymaga ciągłego leczenia podtrzymującego lekami przeciwpsychotycznymi. Wyboru leków należy dokonywać z uwzględnieniem zaleceń dla pierwszego epizodu, ale należy również wziąć pod uwagę odpowiedź</p>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<p>na wcześniejsze leczenie, występowanie skutków ubocznych, przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz współistniejące choroby fizyczne.</p> <p>Schemat doustnych leków przeciwpsychotycznych powinien być możliwie jak najprostszy pod względem przyjmowanych tabletek i częstości ich przyjmowania w ciągu dnia.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A- bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I</p> <p>B- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii II lub ekstrapolowane zalecenie na podstawie dowodów kategorii I</p> <p>C- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane zalecenie na podstawie dowodów kategorii I lub II</p> <p>D- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I, II lub III</p> <p>S- standard dobrych praktyk</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>Ia- dowody z metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań (RCT)</p> <p>Ib- dowody z co najmniej jednego badania RCT</p> <p>Ila- dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji</p> <p>Ilb- dowody z co najmniej jednego innego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego</p> <p>III- dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne</p> <p>IV- dowody z raportów lub opinii komitetów ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów</p>
PTP 2019 (Polska)	<p>Po rozpoznaniu objawów negatywnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W przypadku odpowiedzi na leczenie:</u> Kontynuacja leczenia przez następne 2-5 lat Stopniowe redukcowanie dawek leków do minimalnych skutecznych Psychoterapia • <u>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie:</u> <ol style="list-style-type: none"> a) <u>Brak współpracy</u> Psychoedukacja (ukierunkowana na współpracę z pacjentem i jego rodziną) W przypadku uporczywego braku współpracy zmiana terapii na długo działające leki przeciwpsychotyczne Psychoterapia (z udziałem rodziny lub bez) b) <u>Brak skuteczności (mimo współpracy)</u> Po 3 tygodniach zwiększenie dawki leku i psychoterapia, jeśli nadal brak poprawy - zmiana leku Możliwa zmiana terapii na klozapinę (gdy brak odpowiedzi na leczenie min. 2 lekami przeciwpsychotycznymi, w tym jednym drugiej generacji) Próba uwrażliwienia na lek przeciwpsychotyczny, np. dodanie leku przeciwdepresyjnego <p><i>Nie podano siły zaleceń</i></p>
CSG 2017 (Kanada)	<p><u>W przypadku pierwszego przypadku schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie przeciwpsychotyczne (silna rekomendacja). • Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być dokonany przez lekarza wspólnie z pacjentem, w stosownych przypadkach biorąc pod uwagę opinię opiekuna. Należy dostarczyć informacji i przedyskutować

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<p>prawdopodobne zalety i skutki uboczne każdego leku (silna rekomendacja).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwpsychotycznego u pacjenta z pierwszym epizodem psychozy, należy kontynuować leczenie przez przynajmniej 2 tygodnie, o ile nie pojawią się problemy związane z tolerancją leku. Ocena dawki i odpowiedzi powinna być monitorowana podczas wczesnej fazy leczenia. Gdy odpowiedź nie jest dobra należy ocenić stosowanie się pacjenta do zaleceń przyjmowania leku oraz stosowanie używek przez pacjenta zanim potwierdzi się brak odpowiedzi. Jeśli brak jest odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, pomimo optymalizacji dawki, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. Gdy odpowiedź jest częściowa, należy ponownie ocenić ją po 8 tygodniach, o ile nie wystąpią istotne zdarzenia niepożądane (D). • Należy celować w niższy zakres przedziału efektywnej dawki terapeutycznej leku przeciwpsychotycznego u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii i dostosowywać dawkę zgodnie z skutecznością i tolerancją (D). • W przypadku ustąpienia objawów pozytywnych pierwszego epizodu schizofrenii, leczenie podtrzymujące powinno trwać minimalnie 18 miesięcy (D). <p><u>W przypadku zaostrzenia choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zwiększenia dawki lub zmiany leku przeciwpsychotycznego w odpowiedzi na zaostrzenie choroby należy kontynuować leczenie przez przynajmniej 4 tygodnie, o ile nie pojawią się problemy związane z tolerancją leku. Gdy odpowiedź jest częściowa, należy ponownie ocenić ją po 8 tygodniach, o ile brak istotnych zdarzeń niepożądanych (D). <p><i>W wytycznych zastosowano 2 skale poziomu rekomendacji.</i> <i>Stopnie i sily rekomendacji</i> <u>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</u> <i>Stopień rekomendacji</i> <i>Użyte sformułowanie oznacza pewność, z jaką sformulowano zalecenie (siłę zalecenia).</i> Interwencje, które muszą (lub nie muszą) być stosowane <i>Zwykle używamy "musi" lub "nie może" tylko wtedy, gdy istnieje prawny obowiązek zastosowania zalecenia. Czasami używamy "musi" (lub "nie może") jeśli konsekwencje niezastosowania się do zalecenia mogą być bardzo poważne lub potencjalnie zagrażające życiu.</i> Interwencje, które powinny (lub nie powinny) być stosowane: "silne" zalecenie <i>Używamy słowa "oferować" (i podobnych słów, takich jak "skierować" lub "doradzić"), gdy jesteśmy pewni, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód i będzie opłacalna.</i> Interwencje, które mogą być stosowane <i>Używamy "rozważ", gdy jesteśmy pewni, że interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i będzie opłacalna, ale inne opcje mogą być podobnie opłacalne. Inne opcje mogą być podobnie opłacalne. Wybór interwencji, a także to, czy w ogóle ją zastosować, zależy w większym stopniu od pacjenta. Prawdopodobnie zależy od wartości i preferencji pacjenta niż w przypadku silnej rekomendacji.</i> <u>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</u> <i>Siła zaleceń</i> 1+++: Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych lub randomizowane badania kontrolowane o bardzo niskim ryzyku błędu</p>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<p>systematycznego; 1+: Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1: Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane z niskim ryzykiem błędu systematycznego. przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>2++: Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną lub badań kohortowych lub wysokiej jakości badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego i stronniczości z bardzo niskim ryzykiem zakłóceń lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy; 2+: Dobrze przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub kohortowe z niskim ryzykiem z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowo-skutkowy; 2: Dobrze przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub kohortowe z wysokim ryzykiem pomyłki lub stronniczości i lub stronniczością i znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy. 3: Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)</p> <p>4: Opinia eksperta</p> <p>Stopień rekomendacji:</p> <p>A: Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kontrolowane ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+ i mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej oraz populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1p, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników. B: zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+.</p> <p>C: Dowody obejmujące badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowanych dowodów z badań ocenionych jako 1++ lub 1+. wyników lub ekstrapolowanych dowodów z badań ocenionych jako 2++. D: Dowody na poziomie 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+. Punkt dobrej praktyki: Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.</p>

SSRIs - selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*).

Podsumowanie wytycznych

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie rejestracji kariprazyny na terenie Unii Europejskiej: EPA 2022, EPA 2021, APA 2020, BAP 2019, PTP 2019, CSG 2017. Wytyczne odnoszą się do leczenia schizofrenii na różnych jej etapach i przy zmiennych objawach.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie w schizofrenii leków przeciwpsychotycznych. Przy schizofrenii odpornej na leczenie rekomendowana jest kłozapina. Z powodu jej skutków ubocznych kłozapina w większości przypadków zalecana jest dopiero po wcześniejszym przetestowaniu innych leków przeciwpsychotycznych; m.in. APA 2022 podkreśla, że jej wpływ na funkcje poznawcze wypada niekorzystnie w porównaniu do wielu innych leków, co należy brać pod uwagę podczas wyboru terapii.

Żaden lek przeciwpsychotyczny nie wyróżnia się skutecznością spośród innych z wyjątkiem kłozapiny. Wytyczne skupiające się na pacjentach z objawami negatywnymi i wpływie terapii na funkcje poznawcze preferencyjnie przedstawiają leki drugiej generacji (EPA 2022, EPA 2021, PTP 2019), natomiast APA 2020, BAP 2019 i CSG 2017 stawiają nacisk na indywidualny dobór terapii i nie prezentują leków przeciwpsychotycznych pierwszej ani drugiej generacji

jako domyślnie preferowanych. Najnowsze odnalezione wytyczne, EPA 2022 oraz APA 2020 wymieniają kariprazynę jako jeden z leków przeciwpsychotycznych zalecanych w leczeniu schizofrenii.

W przypadku współistniejących zaburzeń depresyjnych, które są częste u pacjentów ze schizofrenią (BAP 2019, CSG 2017), wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych z właściwościami antydepresyjnymi (EPA 2021), dodatkowych antydepresantów (CSG 2017, EPA 2021) lub ostrożność i indywidualną decyzję lekarza i pacjenta (BAP 2019).

Poza kłozapiną nie wskazano leku przeciwpsychotycznego z jednoznacznie i uniwersalnie wyższą skutecznością. Poszczególne leki przeciwpsychotyczne różnią się natomiast mechanizmem działania czy powodowanymi przez nie skutkami ubocznymi, co sugeruje istotność możliwości indywidualnego dopasowania leczenia do pacjenta poprzez optymalizację leku i jego dawki. Szeroki zakres dostępnych leków, zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji (do których należy kariprazyna) pomaga lekarzowi prowadzącemu w wyborze leku najkorzystniejszego dla danego pacjenta.

2.2 Wybór populacji docelowej

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Oszacowania dotyczące populacji zawarto w dokumencie BIA Reagila.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Wskazanie rejestracyjne kariprazyny jest szersze, tj. obejmuje wszystkich dorosłych chorych ze schizofrenią (ChPL Reagila®). Warto podkreślić, że kariprazyna w leczeniu schizofrenii u dorosłych znalazła się na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK).

Szczegółowe dane dotyczące kariprazyny przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.1 Charakterystyka kariprazyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kariprazyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu Reagila® dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) (ChPL Reagila).

Tab. 8. Charakterystyka produktu leczniczego Reagila® (kariprazyna).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN, numer EU	
	Reagila, 1,5 mg, 90 kaps. twardej GTIN 05909991337117, EU/1/17/1209/009
	Reagila, 1,5 mg, 60 kaps. twardej GTIN 05909991337094, EU/1/17/1209/007
	Reagila, 1,5 mg, 56 kaps. twardej GTIN 05909991337087, EU/1/17/1209/006
	Reagila, 1,5 mg, 49 kaps. twardej GTIN 05909991337070, EU/1/17/1209/005
	Reagila, 1,5 mg, 30 kaps. twardej GTIN 05909991337063, EU/1/17/1209/004
	Reagila, 1,5 mg, 28 kaps. twardej GTIN 05909991337056, EU/1/17/1209/003
	Reagila, 1,5 mg, 14 kaps. twardej GTIN 05909991337049, EU/1/17/1209/002
	Reagila, 1,5 mg, 7 kaps. twardej GTIN 05909991337032, EU/1/17/1209/001
	Reagila, 1,5 mg, 98 kaps. twardej GTIN 05909991337124, EU/1/17/1209/010
	Reagila, 1,5 mg, 21 kaps. twardej GTIN -, EU/117/1209/037
	Reagila, 1,5 mg, 84 kaps. twardej GTIN 05909991337100, EU/1/17/1209/008
	Reagila, 3 mg, 90 kaps. twardej GTIN 05909991337216, EU/1/17/1209/019
	Reagila, 3 mg, 30 kaps. twardej GTIN 05909991337162, EU/1/17/1209/014
	Reagila, 3 mg, 28 kaps. twardej GTIN 05909991337155, EU/1/17/1209/013
	Reagila, 3 mg, 14 kaps. twardej GTIN 05909991337148, EU/1/17/1209/012
	Reagila, 3 mg, 7 kaps. twardej GTIN 05909991337131, EU/1/17/1209/011
	Reagila, 3 mg, 21 kaps. twardej GTIN -, EU/1/17/1209/038
	Reagila, 3 mg, 84 kaps. twardej GTIN 05909991337209, EU/1/17/1209/018
	Reagila, 3 mg, 98 kaps. twardej GTIN 05909991337223, EU/1/17/1209/020
	Reagila, 3 mg, 49 kaps. twardej GTIN 05909991337179, EU/1/17/1209/015
	Reagila, 3 mg, 56 kaps. twardej GTIN 05909991337186, EU/1/17/1209/016
	Reagila, 3 mg, 60 kaps. twardej GTIN 05909991337193, EU/1/17/1209/017
	Reagila, 4,5 mg, 7 kaps. twardej GTIN -, EU/1/17/1209/041
	Reagila, 4,5 mg, 21 kaps. twardej GTIN -, EU/1/17/1209/039
	Reagila, 4,5 mg, 28 kaps. twardej GTIN 05909991337230, EU/1/17/1209/021

	<p>Reagila, 4,5 mg, 30 kaps. twardej GTIN 05909991337247, EU/1/17/1209/022</p> <p>Reagila, 4,5 mg, 49 kaps. twardej GTIN 05909991337254, EU/1/17/1209/023</p> <p>Reagila, 4,5 mg, 56 kaps. twardej GTIN 05909991337261, EU/1/17/1209/024</p> <p>Reagila, 4,5 mg, 60 kaps. twardej GTIN 05909991337278, EU/1/17/1209/025</p> <p>Reagila, 4,5 mg, 84 kaps. twardej GTIN 05909991337285, EU/1/17/1209/026</p> <p>Reagila, 4,5 mg, 90 kaps. twardej GTIN 05909991337292, EU/1/17/1209/027</p> <p>Reagila, 4,5 mg, 98 kaps. twardej GTIN 05909991337308, EU/1/17/1209/028</p> <p>Reagila, 6 mg, 7 kaps. twardej GTIN -, EU/1/17/1209/042</p> <p>Reagila, 6 mg, 21 kaps. twardej GTIN -, EU/1/17/1209/040</p> <p>Reagila, 6 mg, 28 kaps. twardej GTIN 05909991337315, EU/1/17/1209/029</p> <p>Reagila, 6 mg, 30 kaps. twardej GTIN 05909991337322, EU/1/17/1209/030</p> <p>Reagila, 6 mg, 98 kaps. twardej GTIN 05909991337384, EU/1/17/1209/036</p> <p>Reagila, 6 mg, 49 kaps. twardej GTIN 05909991337339, EU/1/17/1209/031</p> <p>Reagila, 6 mg, 56 kaps. twardej GTIN 05909991337346, EU/1/17/1209/032</p> <p>Reagila, 6 mg, 60 kaps. twardej GTIN 05909991337353, EU/1/17/1209/033</p> <p>Reagila, 6 mg, 84 kaps. twardej GTIN 05909991337360, EU/1/17/1209/034</p> <p>Reagila, 6 mg, 90 kaps. twardej GTIN 05909991337377, EU/1/17/1209/035</p>
Nazwa grupy i kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX15
Substancja czynna	kariprazyna
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie</p> <p><u>Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę</u></p> <p>Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną.</p> <p><u>Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny</u></p> <p>Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia.</p> <p><u>Pominięcie przyjęcia dawki</u></p> <p>W razie pominięcia dawki produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Jeżeli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z regularnym schematem. Nie zaleca się przyjmowania dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p>
Sposób podawania	Produkt leczniczy Reagila przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub

	niezależnie od posiłku. Podczas stosowania kariprazyny należy unikać spożywania alkoholu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania kariprazyny nie jest dokładnie poznany. Działanie terapeutyczne kariprazyny może wynikać z jednoczesnej częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D3, D2 (wartości Ki, odpowiednio, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0,71 nM) i receptory serotoniny 5-HT1A (wartość Ki 1,4-2,6 nM) oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoniny 5-HT2B, 5-HT2A oraz receptory histaminowe H1 (wartości Ki, odpowiednio, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM i 23,3 nM). Kariprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoniny 5-HT2C oraz adrenergicznych α 1 (wartości Ki, odpowiednio, 134 nM i 155 nM). Kariprazyna nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych (IC50 >1000 nM). Dwa główne czynniki metabolity, demetylokariprazyna i didemetylokariprazyna, podobnie wiążą się z receptorami in vitro oraz mają podobny profil aktywności, jak macierzysta substancja czynna.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Reagila®.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 17.09.2015 r. Europejska Agencja Leków: 13.07.2017 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Produkt leczniczy Reagila jest wskazany w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4.

3.1.3 Przedawkowanie

Objawy

U jednego pacjenta zgłoszono przypadkowe ostre przedawkowanie (48 mg/dobę). U pacjenta wystąpiło niedociśnienie ortostatyczne i sedacja. Objawy ustąpiły całkowicie tego samego dnia.

Postępowanie po przedawkowaniu

utrzymaniu drożności dróg oddechowych, zapewnieniu utlenowania i wentylacji, a także na leczeniu objawów. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym monitorowaniem zapisu elektrokardiograficznego w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać produkty lecznicze przeciwcholinergiczne. Za względu na silne wiązanie kariprazyny z białkami osocza, nie wydaje się, by hemodializa była skuteczna w przypadku przedawkowania. Ścisłą obserwację i monitorowanie parametrów życiowych należy prowadzić aż do czasu ustąpienia objawów. Brak swoistej odtrutki dla kariprazyny.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reactions*, ADRs) związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5 - 6 mg były: akatyzyzja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane podczas badań nad stosowaniem kariprazyny w leczeniu schizofrenii przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecaną terminologią w tabeli poniżej. Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, z najczęściej występującymi na początku, zgodnie z następującymi kategoriami częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 10. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kariprazyny u pacjentów ze schizofrenią.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Niedokrwistość, eozynofilia
Rzadko	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia tyreotropiny we krwi
Rzadko	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Dyslipidemia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia

Częstość	Działania niepożądane
Niezbyt często	Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, cukrzyca, zwiększenie stężenia glukozy we krwi
Zaburzenia psychiczne	
Często	Zaburzenia snu ¹ , lęk
Niezbyt często	Zachowania samobójcze, majaczenie, depresja, zmniejszenie libido, zwiększenie libido, zaburzenia wzdrodu
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Aketyzja ² , parkinsonizm ³
Często	Sedacja, zawroty głowy, dystonia ⁴ , inne objawy pozapiramidowe i zaburzenia ruchu ⁵
Niezbyt często	Dyskineza późna, dyskineza ⁶ , zaburzenia czucia, letarg
Rzadko	Drgawki, amnezja, afazja
Częstość nieznana	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie
Niezbyt często	Zwiększone ciśnienie śródgłowe, zaburzenia akomodacji, zmniejszona ostrość widzenia, podrażnienie oka
Rzadko	Zaćma, fotofobia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Często	Tachyarytmia
Niezbyt często	Zaburzenia przewodzenia w sercu, bradyarytmia, wydłużenie odcinka QT na odczycie EKG, nieprawidłowe wartości załamka T na odczycie EKG
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty, nudności, zaparcia
Niezbyt często	Choroba refleksowa przetyku
Rzadko	Dysfagia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Częstość nieznana	Toksyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi

Częstość	Działania niepożądane
Rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Dyzuria, częste oddawanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Noworodkowy zespół odstawienia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Pragnienie

¹ Zaburzenia snu: bezsenność, nietypowe sny/koszmary senne, zaburzenia dobowego rytmu snu, zaburzenia snu, nadmierna senność, bezsenność początkowa, bezsenność zasadnicza, koszmary senne, zaburzenia snu, somnambulizm, bezsenność terminalna.

² Akatyzyja: akatyzyja, hiperaktywność psychoruchowa, niepokój.

³ Parkinsonizm: akinezyja, bradykinezyja, spowolnienie umysłowe, objaw koła zębatego, zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia chodu, zmniejszona ruchliwość, sztywność stawów, drżenie, twarz maskowata, sztywność mięśniowa, sztywność mięśniowo-szkieletowa, sztywność karku, parkinsonizm.

⁴ Dystonia: kurcz powiek, dystonia, zwiększone napięcie mięśni, dystonia ustno-żuchwowa, kręcz szyi, szczykościsk.

⁵ Inne choroby pozapiramidowe oraz zaburzenia ruchu: zaburzenia równowagi, bruksizm, ślinotok, dyzartria, zaburzenia chodu, nieprawidłowy odruch gładziznowy, hiporefleksja, zaburzenia ruchowe, zespół niespokojnych nóg, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia ruchów języka.

⁶ Dyskineza: choreoatetoza, dyskineza, grymasy twarzy, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, wysunięty język.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmętnienie soczewek/Zaćma

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny dochodziło do rozwoju zaćmy. Dlatego w czasie badań klinicznych uważnie obserwowano przy użyciu lampy szczelinowej, czy nie tworzy się zaćma, a pacjenci z zaćmą byli wykluczeni z udziału w badaniach. Podczas programu rozwojowego dotyczącego stosowania kariprazyny w schizofrenii zgłoszono nieliczne przypadki zaćmy, które charakteryzowały się jedynie niewielkim zmętnieniem soczewki bez oznak zaburzeń widzenia (13/3192; 0,4%). U niektórych z tych pacjentów występowały czynniki zakłócające. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym narządu wzroku było niewyraźne widzenie (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazyna: 22/2048; 1,1%).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach krótkotrwałych częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 27%; 11,5%; 30,7% i 15,1% u pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i arypiprazolem. Występowanie akatyzyji zgłaszano u 13,6%; 5,1%; 9,3% i 9,9% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem oraz arypiprazolem. Parkinsonizm występował u 13,6%; 5,7%; 22,1% i 5,3% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i arypiprazolem. Dystonię obserwowano u 1,8%; 0,2%; 3,6% i 0,7% pacjentów stosujących odpowiednio: kariprazynę, placebo, rysperydon i arypiprazol.

W kontrolowanej placebo części długoterminowego badania oceniającego utrzymywanie się działania terapeutycznego, objawy pozapiramidowe występowały u 13,7% pacjentów z grupy stosującej kariprazynę w porównaniu do 3,0% u pacjentów stosujących placebo. Występowanie akatyzzji zgłaszano u 3,9% pacjentów leczonych kariprazyną wobec 2,0% u pacjentów w grupie stosującej placebo. Parkinsonizm występował u 7,8% i 1,0% pacjentów stosujących, odpowiednio, kariprazynę i placebo.

W badaniu oceniającym objawy negatywne, objawy pozapiramidowe zgłaszano u 14,3% pacjentów w grupie przyjmującej kariprazynę i 11,7% pacjentów leczonych rysperydonem. Akatyzzję zgłaszano u 10,0% pacjentów stosujących kariprazynę oraz u 5,2% pacjentów w grupie stosującej rysperydon. Parkinsonizm występował u 5,2% i 7,4% pacjentów leczonych, odpowiednio, kariprazyną i rysperydonem. Większość przypadków objawów pozapiramidowych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz odpowiadała na leczenie najczęściej stosowanymi w tej chorobie produktami leczniczymi. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi była niska.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki ŻChZZ, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich - częstość nieznana.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi często obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginianowa [AspAT]). W badaniach klinicznych kariprazyny częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT wynosiła 2,2% u pacjentów leczonych kariprazyną, 1,6% u pacjentów leczonych rysperydonem i 0,4% u pacjentów stosujących placebo. U żadnego z pacjentów leczonych kariprazyną nie stwierdzono uszkodzenia wątroby.

Zmiany masy ciała

W badaniach krótkotrwałych występowały nieznacznie większe średnie przyrosty masy ciała w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do grupy placebo, wynoszące, odpowiednio, 1 kg i 0,3 kg. W długoterminowym badaniu oceniającym utrzymywanie się efektu terapeutycznego nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do zmiany masy ciała w okresie od rozpoczęcia do zakończenia leczenia (1,1 kg dla kariprazyny i 0,95 dla placebo). W otwartej fazie badania podczas 20-tygodniowego stosowania kariprazyny, u 9% pacjentów wystąpiło zwiększenie masy ciała, które miało potencjalne znaczenie kliniczne (definiowane jako zwiększenie o $\geq 7\%$), natomiast podczas fazy podwójnie zaślepionej zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym wystąpiło u 9,8% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie kariprazyną wobec 7,1% u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo po uprzednim 20-tygodniowym leczeniu kariprazyną w fazie otwartej. W badaniu oceniającym objawy negatywne średnia zmiana masy ciała wynosiła - 0,3 kg dla kariprazyny oraz +0,6 kg dla rysperydonu, a zwiększenie masy ciała o potencjalnym

znaczeniu klinicznym obserwowano u 6% pacjentów w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do 7,4% u pacjentów z grupy stosującej rysperydon.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu klinicznym zaprojektowanym w celu oceny wydłużenia odstępu QT nie wykryto wydłużenia odstępu QT, w porównaniu do placebo, związanego ze stosowaniem kariprazyny. W innych badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny, które nie były ciężkie. Podczas długotrwałego, otwartego okresu leczenia u 3 pacjentów (0,4%) występowało wydłużenie QTcB >500 ms, u jednego z nich występowało wydłużenie QTcF >500 ms. Wydłużenie o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 7 pacjentów (1%) dla QTcB i u 2 pacjentów (0,3%) dla QTcF. Podczas fazy otwartej badania oceniającego utrzymywanie się efektu terapeutycznego, wydłużenie o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 12 pacjentów (1,6%) dla QTcB i u 4 pacjentów (0,5%) dla QTcF. Podczas okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, wydłużenie o >60 ms względem wartości wyjściowych dla QTcB obserwowano u 3 pacjentów leczonych kariprazyną (3,1%) i u 2 pacjentów stosujących placebo (2%).

3.1.5 Status refundacyjny

Kariprazyna obecnie refundowana jest w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne w ramach grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności: bezpłatny do limitu.

3.1.5.1 Wnioskowane warunki refundacji dla kariprazyny

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla kariprazyny o dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w ramach istniejącej grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.

Kategoria dostępności refundacyjnej	Katalog A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
Proponowana cena zbytu netto	189,80 PLN (zgodnie z Obwieszczeniem MZ)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.5.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Kariprazyna obecnie refundowana jest w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne w ramach grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności: bezpłatny do limitu.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla kariprazyny o dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w ramach refundacji aptecznej w ramach istniejącej grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A.

Wnioskowaną cenę zbytu netto kariprazyny (Reagila, kaps. twarde, 1,5 mg/3 mg/4,5 mg, 28 szt.), jednakową dla wszystkich opakowań, przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ na poziomie równym 189,80 PLN. Urzędową cenę zbytu (tj. z 8% podatkiem VAT), cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą hurtową) oraz cenę detaliczną (z marżą detaliczną zgodną z Ustawą refundacyjną) przyjęto na poziomie odpowiednio 204,98 PLN, 217,29 PLN oraz 236,22 PLN.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc na przeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[REDACTED]

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, w związku z czym wnioskowane jest utrzymanie dotychczasowego poziomu odpłatności i wydawanie leku pacjentom bezpłatnie.

Tab. 12. Wnioskowane ceny leku Reagila® w wariantach bez RSS.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN	WR, PLN
Reagila®, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337056	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00	236,22
Reagila®, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337155	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00	236,22
Reagila®, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337230	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00	236,22

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

Tab. 13. ██████████ w wariantach z RSS.

Zawartość opakowania	██████████
Reagila®, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337056	██████████
Reagila®, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337155	██████████
Reagila®, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337230	██████████

3.1.5.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Leki wskazane w leczeniu schizofrenii, w tym kariprazyna, wielokrotnie były przedmiotem oceny AOTMiT i w większości przypadków uzyskały rekomendację pozytywną lub pozytywną warunkową, gdzie wymogiem zazwyczaj było obniżenie ceny leku - patrz poniżej.

W październiku 2020 roku AOTMiT wydał pozytywną opinię dotyczącą finansowania kariprazyny ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Lek ten został objęty refundacją w opisanym wskazaniu od 1 listopada 2021 roku.

Tab. 14. Stanowiska AOTMiT dla kariprazyny w leczeniu schizofrenii.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2020 z dnia 19 października 2020 r. Rekomendacja nr 75/2020 z dnia 23 października 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reagila (cariprazine), kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337056, • Reagila (cariprazine), kapsułki twarde, 3 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337155, • Reagila (cariprazine), kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337230, <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem oraz ograniczenia populacji docelowej do osób z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej jednego z grupy antypsychotycznych drugiej generacji Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do osób z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej jednego leku z grupy leków antypsychotycznych drugiej generacji oraz [dane poufne].</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne i wydawanie bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto zbliżającego koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych lub pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zbliży koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych.</p>

Tab. 15. Stanowiska AOTMiT dla innych terapii stosowanych w leczeniu schizofrenii.

Lek	Wnioskowane wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Rxulti (brekspiprazol)	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2023 z dnia 11 września 2023 roku WARUNKOWA (obniżenie ceny do ceny aripiprazolu)	Rekomendacja nr 101/2023 z dnia 13 września 2023 r. WARUNKOWA (dane poufne - prawdopodobnie warunkiem jest obniżenie ceny leku)
Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin)	Schizofrenia paranoidalna (ocena zasadności wydawania zgody na refundację)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2022 z dnia 14 lutego 2022 roku POZYTYWNE	Rekomendacja nr 16/2022 z dnia 17 lutego 2022 r. POZYTYWNA
Latuda (lurazydon)	Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2021 z dnia 13 września 2021 roku POZYTYWNE	Rekomendacja nr 109/2021 z dnia 16 września 2021 r. WARUNKOWA (obniżenie ceny leku do poziomu komparatorów)
Regila (kariprazyna)	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2020 z dnia 19 października 2020 roku WARUNKOWE (obniżenie ceny do ceny komparatorów, ograniczenie populacji do ≥ 2 rzutu)	Rekomendacja nr 75/2020 z dnia 23 października 2020 r. Prezesa AOTMiT WARUNKOWA (obniżenie ceny do ceny komparatorów)
Trevicta (paliperidon) podanie i.m.	W leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku POZYTYWNE (prawdopodobnie zażółcony warunek dotyczący obniżenia ceny)	Rekomendacja nr 18/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 r. Prezesa AOTMiT WARUNKOWA (obniżenie ceny do ceny Xeplion)
Latuda (lurazydon)	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku WARUNKOWE	Rekomendacja nr 132/2018 z dnia 28 grudnia 2018 r. Prezesa AOTMiT WARUNKOWA

Lek	Wnioskowane wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		(wspólna grupa limitowa z aripiprazolem w celu ograniczenia wydatków NFZ)	(obniżenie ceny, ograniczenie populacji do ostatniego rzutu)
Latuda (lurazydon)	Schizofrenia (w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2018 z dnia 26 marca 2018 roku POZYTYWNE	Rekomendacja nr 30/2018 z dnia 10 kwietnia 2018 r. Prezesa AOTMiT POZYTYWNA
Xeplion (palmitynian paliperydonu) podanie i.m.	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 117/2015, 118/2015, 119/2015, 120/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku POZYTYWNE	Rekomendacja nr 70/2015 z dnia 4 września 2015 r. Prezesa AOTMiT POZYTYWNA
Xeplion (palmitynian paliperydonu) podanie i.m.	U dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostreniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 170/2013, 171/2013, 172/2013, 174/2013 z dnia 31 sierpnia 2013 roku POZYTYWNE	Rekomendacja nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa AOTMiT POZYTYWNA
Abilify Maintena (arypiprazol) podanie i.m.	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	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 roku WARUNKOWE (obniżenie ceny do ceny rysperydonu stosowanego w tym samym wskazaniu)	Rekomendacja nr 31/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 r. Prezesa AOTMiT WARUNKOWA (obniżenie ceny do ceny aripiprazolu stosowanego doustnie)
Rispolept Consta (rysperydon) podanie i.m.	Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r. POZYTYWNE	Rekomendacja nr 65/2011 z dnia 19 września 2011 r. Prezesa AOTM POZYTYWNA

Lek	Wnioskowane wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Serdolect (sertyndol)	Schizofrenia	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 80/25/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. POZYTYWNE	Rekomendacja nr 40/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. Prezesa AOTM POZYTYWNA
Abilify (arypiprazol)	Schizofrenia	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 81/25/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. POZYTYWNE	Rekomendacja nr 39/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. Prezesa AOTM POZYTYWNA
Solian (amisulpryd)	Schizofrenia	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 79/25/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. POZYTYWNE	Rekomendacja nr 41/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. Prezesa AOTM POZYTYWNA
ZypAdhera (olanzapina) podanie i.m.	W leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r. POZYTYWNE (zalecane obniżenie kosztu leku do poziomu kosztu stosowania formy doustnej)	-
Zeldox (zyprazydon)	Schizofrenia	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 16/5/2010 z dnia 1 marca 2010 r. NEGATYWNE	Rekomendacja nr 11/2010 z dnia 1 marca 2010 r. Prezesa AOTM NEGATYWNA
Invega (paliperydon)	Schizofrenia	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. WARUNKOWE (obniżenie ceny do ceny rysperydonu)	-

3.1.5.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla kariprazyny w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla kariprazyny. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 05.06.2024 r.):

- Wielka Brytania - <https://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia - <https://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <https://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <https://www.health.gov.au/> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>;
- Nowa Zelandia - <https://pharmac.govt.nz/>;
- Kanada - <https://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <https://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla kariprazyny w leczeniu schizofrenii odnaleziono w Szkocji, Walii, Irlandii, Francji, Holandii, Niemczech i Australii. W Kanadzie wydano rekomendację negatywną, jednak lek podlega teraz ponownej ocenie. Wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla kariprazyny (Reagila®), stan na dzień 05.06.2024 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2019	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja pozytywna dla wskazania ograniczonego do II linii terapii u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi
AWTCC 2022	Leczenie II linii chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi	Rekomendacja pozytywna
NCPE 2018/2019	Schizofrenia u dorosłych	Na podstawie wyników szybkiego przeglądu przeprowadzonego w 2018 r. zalecono przygotowanie pełnego raportu HTA. W czerwcu 2019 r. po negocjacjach cenowych podjęto decyzję o refundacji kariprazyny przez HSE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2019	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja pozytywna. Proponowany poziom refundacji 30%.
ZN 2018	Schizofrenia	Rekomendacja pozytywna
G-BA/IQWiG 2018	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja pozytywna
PBAC 2020	Schizofrenia	Rekomendacja pozytywna
PBS	Schizofrenia	Kariprazyna (Reagila®) jest refundowana w ramach PBS.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	Schizofrenia u dorosłych	CADTH nie rekomenduje finansowania kariprazyny z powodu braku wyraźnych przewag nad komparatorami. Obecnie lek podlega ponownej ocenie CADTH.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnych - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Refundowane technologie medyczne

Refundowane technologie medyczne stosowane w leczeniu schizofrenii w Polsce określono na podstawie opracowania opublikowanego w portalu E-ZDROWIE oraz Obwieszczenia MZ.

Leki wskazane w leczeniu schizofrenii dostępne są w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową lub bezpłatnie do limitu.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ spośród **doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii** (E-ZDROWIE) obecnie w Polsce finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia są:

- amisulpryd,
- arypiprazol,
- brekspiprazol (wskazanie refundacyjne: Schizofrenia u pacjentów dorosłych po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji).
- kariprazyna (wskazanie refundacyjne: Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne);
- kłozapina (wskazanie refundacyjne: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe),
- lurazydon (wskazanie refundacyjne: Schizofrenia u pacjentów od 13-go roku życia po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji);
- olanzapina,
- kwetiapina,

- rysperydon,
- sertyndol,
- sulpiryd (wskazanie refundacyjne: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe),
- zyprazydon.

Ponadto, na liście leków refundowanych dostępne są preparaty aripiprazolu, olanzapiny, rysperydonu i paliperydonu w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania **zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**, które są przeznaczone dla chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia neuroleptykiem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

W aktualnym Obwieszczeniu MZ obecne są również produkty lecznicze zawierające substancje należące do **leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, które stosowane są w leczeniu schizofrenii (E-ZDROWIE)** ze wskazaniem refundacyjnym „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”:

- chlorowodorek chloroprotyksenu,
- flupentyksol,
- haloperydol,
- lewomepromazyna,
- węglan litu,
- perazyna,
- zuklopentyksol.

W aneksie 1 przedstawiono wszystkie leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu schizofrenii dostępne w ramach aktualnego Obwieszczenia MZ.

4.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla kariprazyny obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Obecnie w Polsce refundowanych jest wiele leków przeciwpsychotycznych I i II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii (patrz rozdz. 4.1). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi EPA 2022 leki II generacji są preferowane względem leków I generacji, co przekłada się na znacznie mniejszą liczbę chorych w Polsce stosujących leki I generacji w porównaniu do leków II generacji (25% vs 75%; E-ZDROWIE - dane za 2019 rok). W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do terapii lekiem przeciwpsychotycznymi II generacji pacjentowi najprawdopodobniej zostanie przepisany inny lek II generacji. W związku z powyższym, leki przeciwpsychotyczne I generacji raczej nie będą stosowane we wnioskowanym wskazaniu i wykluczono je z grona komparatorów dla kariprazyny.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w Polsce dostępnych jest kilka preparatów podawanych domięśniowo, przy czym podanie w postaci wstrzyknięć możliwe jest dopiero w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii doustnej neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. W związku z powyższym uznano, że kariprazyna nie zastąpi leków w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, co oznacza, że leki te nie stanowią komparatora dla kariprazyny.

W 2023 roku AOTMiT oceniła wniosek dla brekspiprazolu w takim samym wskazaniu, jak obecnie wnioskowane dla kariprazyny (AWA Rxulti). Zgodnie z opinią analityków AOTMiT, brekspiprazol powinien zostać porównany ze wszystkimi aktualnie refundowanymi w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami II generacji, tj. z amisulprydem, arypiprazolem, kariprazyną, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie, jako komparatory dla kariprazyny, również uznano wszystkie aktualnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji, tj. amisulpryd, arypiprazol, brekspiprazol, klozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.

4.3 Charakterystyka komparatorów

4.3.1 Amisulpryd

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące amisulprydu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Solian (ChPL Solian), jako leku o najwyższej liczbie sprzedanych DDD oraz najwyższej kwocie refundacji spośród produktów leczniczych zawierających amisulpryd według Raportu refundacyjnego za 2023 rok.

Tab. 17. Charakterystyka leku Solian (amisulpryd).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN	Solian 100 mg, 30 tabletek, GTIN 05909990840816 Solian 200 mg, 30 tabletek, GTIN 05909990840915 Solian 200 mg, 90 tabletek, GTIN 05909990840922 Solian 400 mg, 30 tabletek powlekanych, GTIN 05909990841011 Solian 200 mg, 30 tabletek, GTIN 05909991287733 Solian 400 mg, 30 tabletek powlekanych, GTIN 05909991452261 Solian 400 mg, 30 tabletek powlekanych, GTIN 05909991466114 Solian 400 mg, 30 tabletek powlekanych, GTIN 05909991471248 Solian 400 mg, 30 tabletek powlekanych, GTIN 05909991520250
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyczne, kod ATC: N05AL05
Substancja czynna	amisulpryd

Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> - W ostrych zaburzeniach psychotycznych, zaleca się dawki doustne wynoszące od 400 do 800 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg na dobę. Nie zbadano w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa stosowania dawek ponad 1200 mg na dobę, zaleca się zatem, aby nie podawać dawki leku większej niż 1200 mg na dobę. Dawkę należy dobierać w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek. - U pacjentów, u których występują jednocześnie objawy pozytywne i negatywne, dawki leku należy ustalić tak, żeby uzyskać optymalną kontrolę objawów pozytywnych (400 do 800 mg na dobę). - Leczenie podtrzymujące należy prowadzić najmniejszą skuteczną dawką produktu. - U pacjentów charakteryzujących się przewagą objawów negatywnych, zaleca się podawanie leku doustnie w dawkach od 50 do 300 mg na dobę. W każdym przypadku dawkę leku należy ustalać indywidualnie. - Amisulpryd należy podawać dwa razy na dobę w przypadku dawek powyżej 400 mg. <p>Stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p>
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Amisulpryd jest lekiem przeciwpsychotycznym należącym do klasy podstawionych benzamidów. Amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D2 i D3, do których wykazuje duże powinowactwo. Nie wykazuje natomiast powinowactwa do receptorów podtypów D1, D4 i D5. W przeciwieństwie do klasycznych, jak i atypowych neuroleptyków, amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych, α-adrenergicznych, histaminergicznych H1 ani cholinergicznych. Jak wykazano u zwierząt, amisulpryd w dużych dawkach silniej blokuje postsynaptyczne receptory D2 w strukturach układu limbicznego niż w prążkowiu. W przeciwieństwie do klasycznych neuroleptyków amisulpryd nie powoduje katalepsji. W czasie dłuższego leczenia amisulprydem nie występuje także nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych D2. Lek stosowany w małych dawkach preferencyjnie blokuje presynaptyczne receptory D2 i D3, czego skutkiem jest uwalnianie dopaminy i zjawisko „odhamowania”. Wymienione powyżej nietypowe własności farmakologiczne mogą tłumaczyć przeciwpsychotyczne działanie amisulprydu w większych dawkach poprzez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych i jego skuteczność w mniejszych dawkach, w przypadku negatywnych objawów, poprzez blokowanie presynaptycznych receptorów dopaminergicznych. Lek wywołuje niepożądane objawy pozapiramidowe, co może być związane z jego preferencyjną aktywnością w układzie limbicznym. W badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na schizofrenię z ciężkimi zaostrzeniami choroby, produkt Solian znacząco łagodził wtórne objawy negatywne, jak również objawy afektywne, takie jak obniżenie nastroju i spowolnienie.</p>

4.3.1.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Solian.

Tab. 18. Status rejestracyjny leku Solian (amisulpryd).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2000 r.
--------------------------------------	--

	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 września 2013 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Amisulpryd stosowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: słabienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na amisulpryd lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Stosowanie u pacjentów z nowotworami, których wzrost jest zależny od stężenia prolaktyny, np. gruczolak przysadki typu prolactinoma, rak piersi.
- Guz chromochłonny nadnerczy.
- Dzieci przed okresem pokwitania.
- Jednoczesne stosowanie z następującymi lekami, które mogą wywołać torsade de pointes takimi jak np.:
 - leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dizopiramid),
 - leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol),
 - inne leki takie jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna.
- Jednoczesne stosowanie z lewodopą.

4.3.1.3 Przedawkowanie

Istnieje niewiele danych dotyczących przedawkowania amisulprydu. Opisywano nasilenie znanych działań farmakologicznych leku, tzn. zawroty głowy, nadmierne uspokojenie, spadek ciśnienia krwi oraz objawy pozapiramidowe, w cięższych zatruciach - śpiączkę. Donoszono o przypadkach zgonów, głównie po stosowaniu łącznie z innymi lekami psychotropowymi.

W razie ostrego przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę zażycie wielu leków.

Amisulpryd nie jest eliminowany z organizmu drogą hemodializy. Dlatego ta metoda leczenia nie powinna być stosowana.

Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd. Leczenie polega zatem na postępowaniu podtrzymującym podstawowe czynności życiowe i ścisłym monitorowaniu najważniejszych ich parametrów, w tym czynności serca (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG) przez odpowiednio długi czas.

W razie, gdy dołączą się ciężkie objawy pozapiramidowe, należy zastosować leki antycholinergiczne.

4.3.1.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w kolejności zgodnej z malejącą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania amisulprydu.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Leukopenia, neutropenia
Rzadko	Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje alergiczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Wzrost stężenia prolaktyny w surowicy, ustępujący po odstawieniu leku. Hiperprolaktynemia może powodować mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastię, ból piersi i zaburzenia erekcji
Rzadko	Łagodny guz przysadki typu prolactinoma
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia
Rzadko	Hiponatremia, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsennaść, lęk, pobudzenie, zaburzenia orgazmu
Niezbyt często	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Objawy pozapiramidowe: drżenia, wzmożone napięcie mięśniowe, hipokinezja, nadmierne ślinienie się, akatyzja, dyskineza*
Często	Ostra dystonia (kurczowy kręcz szyi, napady wejrzeniowe, szczękocścisk)** , senność
Niezbyt często	Późna dyskineza z objawami: rytmiczne ruchy mimowolne, przede wszystkim języka i/lub twarzy szczególnie po długotrwałym podawaniu leku***, napady padaczkowe
Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny (potencjalnie zagrażający życiu)
Częstość nieznana	Zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia

Częstość	Działania niepożądane
Rzadko	Wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu takie jak <i>torsade de pointes</i> , częstoskurcz komorowy, migotanie komór, zatrzymanie krążenia, nagły zgon
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie
Niezbyt często	Podwyższenie ciśnienia krwi
Rzadko	Zakrzepica żylna w tym przypadki zatorowości płucnej, czasem kończące się zgonem, oraz zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Przekrwienie błony śluzowej nosa, zachłystowe zapalenie płuc (głównie po skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi i lekami o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Częstość nieznana	Reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Osteopenia, osteoporoza
Częstość nieznana	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodka
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych, głównie aminotransferaz
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Częstość nieznana	Upadek w wyniku działań niepożądanych zaburzających równowagę ciała

* Objawy te po stosowaniu podtrzymujących dawek leku mają zazwyczaj umiarkowane nasilenie i częściowo ustępują po podaniu leku przeciw parkinsonizmowi, bez konieczności przerywania podawania amisulprydu. Częstość występowania objawów pozapiramidowych jest zależna od dawki i jest bardzo mała u pacjentów z przeważającymi negatywnymi objawami leczonych dawkami 50 do 300 mg na dobę.

** Objawy ustępują bez przerywania leczenia amisulprydem po podaniu leku przeciwparkinsonowskiego.

*** Leki przeciwparkinsonowskie są nieskuteczne i mogą nasilać objawy.

4.3.2 Arypiprazol

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące arypiprazolu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Abilify® (ChPL Abilify), jako leku o najwyższej liczbie sprzedanych DDD oraz najwyższej kwocie refundacji spośród produktów leczniczych zawierających arypiprazol według Raportu refundacyjnego za 2023 rok.

Tab. 20. Charakterystyka Abilify (arypiprazol).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN, numer EU	ABILIFY 5 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002191, EU/1/04/276/001 ABILIFY 5 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002207, EU/1/04/276/002 ABILIFY 5 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002214, EU/1/04/276/003 ABILIFY 5 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002221, EU/1/04/276/004 ABILIFY 5 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002238, EU/1/04/276/005 ABILIFY 10 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002245, EU/1/04/276/006 ABILIFY 10 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002252, EU/1/04/276/007 ABILIFY 10 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002269, EU/1/04/276/008 ABILIFY 10 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002276, EU/1/04/276/009 ABILIFY 10 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002283, EU/1/04/276/010 ABILIFY 15 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002290, EU/1/04/276/011 ABILIFY 15 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002306, EU/1/04/276/012 ABILIFY 15 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002320, EU/1/04/276/013 ABILIFY 15 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002337, EU/1/04/276/014 ABILIFY 15 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002344, EU/1/04/276/015 ABILIFY 30 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002351, EU/1/04/276/016 ABILIFY 30 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002368, EU/1/04/276/017 ABILIFY 30 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002375, EU/1/04/276/018 ABILIFY 30 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002382, EU/1/04/276/019 ABILIFY 30 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002399, EU/1/04/276/020
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12
Substancja czynna	arypiprazol
Dawkowanie	<p><u>Dorośli, schizofrenia</u>: zalecana dawka początkowa produktu ABILIFY to 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. ABILIFY jest skuteczny w dawkach od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 15 mg, to jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg.</p> <p>Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka produktu ABILIFY, to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, w których zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg. ABILIFY jest skuteczny w przedziale</p>

	dawek od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek. ABILIFY nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Uważa się, że skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D₂ i serotoniny 5-HT_{1A} oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoniny 5-HT_{2A}. Antagonistyczne właściwości arypiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach in vitro arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D₂ i D₃, serotoniny 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D₄, serotoniny 5-HT_{2C} i 5-HT₇, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H₁. Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoniny pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.</p> <p>Arypiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ¹¹C, ligandu receptora D₂/D₃, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.</p>

4.3.2.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Abilify.

Tab. 21. Status rejestracyjny Abilify (arypiprazol).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 2004 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2009 roku.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	<p>ABILIFY jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.</p> <p>ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim 3 w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem.</p> <p>ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni.</p>
Status leku sierociego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania(ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	--

4.3.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.3 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod rozpoznać monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W przypadku potwierdzonego lub podejrzanego przedawkowania aripiprazolu należy objąć pacjenta ścisłą kontrolą i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

Aktywowany węgiel (50 g), podany w godzinę po zażyciu aripiprazolu, obniża wartość C_{max} leku o około 41%, a wartość AUC o około 51%, co wskazuje na jego skuteczność w leczeniu przedawkowania.

Hemodializa

Pomimo że brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

4.3.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo były akatyżja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem aripiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu częstość takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania aripiprazolu.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Leukopenia, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Hiperprolaktynemia, zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi
Częstość nieznana	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna, cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Cukrzyca
Niezbyt często	Hiperglikemia
Częstość nieznana	Hiponatremia, anoreksja
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna, lęk, niepokój, zwł. ruchowy
Niezbyt często	Depresja, hiperseksualność
Częstość nieznana	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa, patologiczne uzależnienie od hazardu, zaburzenie kontroli impulsów, obżarstwo, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy, poriomania, zachowania agresywne, nadmierne pobudzenie, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, bóle głowy, sedacja, senność, zawroty głowy

Częstość	Działania niepożądane
Niezbyt często	Późne dyskinezy, dystonia, zespół „niespokojnych nóg”
Częstość nieznana	Złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki typu <i>grand mal</i> , zespół serotoninowy, zaburzenia mowy
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie
Niezbyt często	Podwójne widzenie, światłowstręt (fotofobia)
Częstość nieznana	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Tachykardia
Częstość nieznana	Nagły zgon niewyjaśniony, <i>Torsades de pointes</i> , arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Hipotensja ortostatyczna
Częstość nieznana	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich), nadciśnienie tętnicze, omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Czkawka
Częstość nieznana	Zachyłkowe zapalenie płuc, skurcz krtani, skurcz części ustnej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zaparcia, niestrawność, nudności, nadmierne wydzielanie śliny, wymioty
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki, dysfagia, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w obrębie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Wysypka, reakcja fotoalergiczna, łysienie, nadmierne pocenie się, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), bóle mięśniowe, sztywność
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Zespół abstynencyjny u noworodków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana	Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie
Częstość nieznana	Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka), ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy

Częstość	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	
Częstość nieznana	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, wydłużenie odstępu QT, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny, wahania stężenia glukozy we krwi, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

Opis wybranych działań niepożądanych u dorosłych

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

Schizofrenia: w długookresowym 52-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną, u pacjentów leczonych aripiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzja, dystonia i dyskineza, w porównaniu do pacjentów leczonych haloperydolem (57,3%). W długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania EPS wynosiła 19% w przypadku pacjentów leczonych aripiprazolem i 13,1% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną częstość występowania EPS wynosiła 14,8% w przypadku pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% w przypadku pacjentów otrzymujących olanzapinę.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I: w 12-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 13 17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo podczas fazy leczenia podtrzymującego przypadki EPS wystąpiły u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Akatyzja

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przypadki akatyzji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią liczba przypadków akatyzji wynosiła 6,2% w grupie aripiprazolu i 3,0% w grupie placebo.

Dystonia

Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przelknięciem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą występować po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większym nasileniu podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji

o dużych mocach i w większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

Prolaktyna

Podczas badań klinicznych w zakresie zarejestrowanych wskazań i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących aripiprazol obserwowano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do pomiarów początkowych.

Parametry laboratoryjne

Porównania pomiędzy aripiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych, nie wykazały medycznie istotnych różnic. Ogólnie przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

4.3.3 Brekspiprazol

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące brekspiprazolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu RXULTI® dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) (ChPL RXULTI).

Tab. 23. Charakterystyka produktu leczniczego RXULTI® (brekspiprazol).

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, kod GTIN, numer EU	RXULTI, 0,25 mg, 28 tabl. powł., kod GTIN -, EU/1/18/1294/001 RXULTI, 0,5 mg, 28 tabl. powł., kod GTIN -, EU/1/18/1294/002 RXULTI, 1 mg, 10 tabl. powł., kod -, EU/1/18/1294/003 RXULTI, 1 mg, 28 tabl. powł., kod GTIN 05038256002863, EU/1/18/1294/004 RXULTI, 1 mg, 56 tabl. powł., kod GTIN -, EU/1/18/1294/008 RXULTI, 2 mg, 28 tabl. powł., kod GTIN 05038256002870, EU/1/18/1294/005 RXULTI, 2 mg, 56 tabl. powł., kod GTIN -, EU/1/18/1294/009 RXULTI, 3 mg, 28 tabl. powł., kod GTIN 05038256002887, EU/1/18/1294/006 RXULTI, 3 mg, 56 tabl. powł., kod GTIN -, EU/1/18/1294/010 RXULTI, 4 mg, 28 tabl. powł., kod GTIN 05038256002894, EU/1/18/1294/007 RXULTI, 4 mg, 56 tabl. powł., kod GTIN -, EU/1/18/1294/011
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX16
Substancja czynna	brekspiprazol
Wnioskowane wskazanie	Leczenie schizofrenii u dorosłych.

Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa brekspiprazolu to 1 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. Zakres zalecanej dawki docelowej wynosi od 2 mg do 4 mg raz na dobę.</p> <p>Zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta dawka brekspiprazolu może być zwiększona do 2 mg raz na dobę w dniach od 5. do 7., a następnie do 4 mg w dniu 8.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 4 mg.</p> <p><i>Zmiana z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol</i> Podczas zmiany z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol należy rozważyć stopniowe krzyżowe dobieranie dawki leku ze stopniowym odstawianiem wcześniej stosowanego leku podczas rozpoczynania leczenia brekspiprazolem.</p> <p><i>Zmiana z leczenia brekspiprazolem na inne leki przeciwpsychotyczne</i> Podczas zmiany z leczenia brekspiprazolem na inne leki przeciwpsychotyczne nie ma potrzeby stopniowego dobierania krzyżowego dawki leku, a przyjmowanie nowego leku przeciwpsychotycznego należy rozpocząć od najmniejszej jego dawki, jednocześnie odstawiając brekspiprazol. Należy brać pod uwagę, że stężenie brekspiprazolu w osoczu będzie się zmniejszało stopniowo, aż do całkowitej eliminacji leku z organizmu po 1 lub 2 tygodniach.</p>
Sposób podawania	<p>Podanie doustne.</p> <p>Tabletki powlekane można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Brekspiprazol jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Uważa się, że w farmakologii brekspiprazolu pośredniczy działanie modulujące w układach serotoniny i dopaminy, które łączy częściowo agonistyczne działanie w stosunku do receptorów serotoninowego 5-HT_{1A} i dopaminowego D₂ i oraz działanie antagonistyczne w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT_{2A} z podobnym dużym powinowactwem do wszystkich tych receptorów (K_i: od 0,1 nM do 0,5 nM). Brekspiprazol wykazuje również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów noradrenergicznych α_{1B/2C} z powinowactwem w tym samym pod-nanomolarnym zakresie K_i (K_i: od 0,2 nM do 0,6 nM).</p>

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

4.3.3.1 Status rejestracyjny

Tab. 24. Status rejestracyjny leku RXULTI (brekspiprazol).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy RXULTI jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania(ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	--

4.3.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.3.3 Przedawkowanie

Bezpośrednio po przedawkowaniu może być korzystne płukanie żołądka i podanie środka wymiotnego. Należy wykonać badanie EKG w przypadku przedawkowania, a jeśli występuje wydłużenie odstępu QT, należy włączyć monitorowanie akcji serca.

Poza tym w razie przedawkowania stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, natlenieniu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Do czasu poprawy stanu zdrowia pacjenta należy prowadzić ścisły nadzór medyczny i obserwację.

Podanie doustne aktywnego węgla drzewnego i sorbitolu (50 g/240 ml) godzinę po przyjęciu doustnej dawki 2 mg brekspirazolu zmniejszyło wartości C_{max} i AUC brekspirazolu, odpowiednio, o około od 5% do 23% i od 31% do 39%; nie ma jednak wystarczających informacji na temat możliwego działania terapeutycznego węgla aktywnego w leczeniu przedawkowania brekspirazolu.

Pomimo braku informacji dotyczących wpływu hemodializ na leczenie przedawkowania brekspirazolu prawdopodobieństwo użyteczności hemodializ w takich przypadkach jest małe, ze względu na znaczny stopień wiązania się brekspirazolu z białkami osocza.

4.3.3.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku były akatyzja (5,6%) i zwiększenie masy ciała (3,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem brekspirazolem przedstawiono w tabeli poniżej. Tabela opiera się na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas krótkoterminowych badań klinicznych II i III fazy odpowiednich dawek terapeutycznych (od 2 mg do 4 mg) i prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej

częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 25. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania brekspiprazolu.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, opuchnięta twarz
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Próba samobójcza, myśli samobójcze
Częstość nieznana	Zaburzenie związane z hazardem, zachowanie impulsywne, napadowe objadanie się, kompulsywne kupowanie, kompulsywne zachowania seksualne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Akatzja, zawroty głowy, drżenie, sedacja
Niezbyt często	Parkinsonizm
Częstość nieznana	Napady (padaczkowe), złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich), niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, nudności, ból w górnej części jamy brzusznej
Niezbyt często	Próchnica zębów, wzdęcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle pleców, ból w kończynie
Niezbyt często	Mialgia
Częstość nieznana	Rabdomioliza
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Zespół objawów odstawienia u noworodków
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi ¹
Często	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Niezbyt często	Podwyższone ciśnienie krwi, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

¹ Klasyfikacja zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi opiera się na potencjalnie istotnych kryteriach (ang. *potentially clinically relevant*) $>1 \times$ górna granica normy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe (ang. Extrapiramidal Symptoms, EPS)

Aktyzja była najczęściej zgłaszanym objawem pozapiramidowym związanym z działaniem niepożądanym leku w grupie pacjentów otrzymujących brekspiprazol w dawce od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę (5,6%) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (4,5%), kolejnym objawem było drżenie (2,7%) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (1,2%).

Innymi objawami pozapiramidowymi związanymi z działaniami niepożądanymi leku zgłaszanymi podczas krótkoterminowych badań klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną były: dyskinezy (0,4%), zaburzenia pozapiramidowe (1,8%) i parkinsonizm (0,4%).

Aktyzja

Na podstawie badań z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów leczonych brekspiprazolem wydaje się, że występowanie aktyzji zależne jest od dawki, a częstość wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki. Częstość występowania aktyzji w grupie otrzymującej brekspiprazol w dawce 1 mg/dobę, 2 mg/dobę i 4 mg/dobę wynosiła odpowiednio 3,0%, 4,6% i 6,5% w porównaniu do 5,2% w grupie otrzymującej placebo.

Częstość aktyzji w krótkoterminowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną (5,4%) była podobna do częstości występowania aktyzji w długoterminowych badaniach otwartych (5,7%).

Zachowania samobójcze

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną działania niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE) dotyczące podjęcia próby samobójczej zgłoszono u 8 uczestników (0,5%, 2 ciężkie działania, 1 prowadzące do odstawienia leczenia) we wszystkich grupach otrzymujących brekspiprazol i 3 uczestników (0,4%, inne niż ciężkie działania) w grupie otrzymującej placebo. W długoterminowych, otwartych badaniach klinicznych, TEAE związane z podjęciem prób samobójczych zgłoszono u 23 uczestników (1,6%). Ogólnie w programie badań klinicznych brekspiprazolu w leczeniu schizofrenii wystąpił jeden zgon z powodu samobójstwa, uznany przez badacza za niezwiązany z badanym lekiem. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków dokonanych samobójstw i prób samobójczych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Wydłużenie odstępu QT

W krótkoterminowych badaniach brekspiprazolu prowadzonych z grupą kontrolną zgłoszono 3 przypadki działań niepożądanych związanych z leczeniem (ang. TEAE) dotyczące wydłużenia odstępu QT w grupie pacjentów otrzymujących dawkę od 2 mg do 4 mg (0,3%) wobec 3 przypadków TEAE (0,5%) zgłoszonych w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość TEAE w badaniach długoterminowych była podobna do częstości w badaniach krótkoterminowych.

Wpływ stosowania brekspiprazolu w dawkach terapeutycznych (4 mg) i w dawkach większych

niż terapeutyczna (12 mg) na odstęp QT oceniano u uczestników ze schizofrenią lub zaburzeniami 13 schizoafektywnymi w randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (moksyflokscyna), prowadzonym w grupach równoległych. Analizy podgrup z tego badania sugerowały, że wydłużenie skorygowanego odstępu QT było większe u kobiet niż u mężczyzn.

Zwiększenie masy ciała

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną odsetek uczestników z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała (wzrost o $\geq 7\%$ od początkowej masy ciała) wynosił 9,1% w grupie otrzymującej brekspiprazol w dawce od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, w porównaniu do 3,8% w grupie placebo.

W długoterminowym badaniu otwartym odsetek uczestników z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała (wzrost o $\geq 7\%$ masy ciała) podczas dowolnej wizyty wynosił 20,7%, a 0,4% uczestników przerywało udział z powodu zwiększenia masy ciała. U uczestników ze zwiększeniem masy ciała $\geq 7\%$ w stosunku do wartości początkowej masa ciała zwiększała się wraz z upływem czasu, ze średnim zwiększeniem masy ciała do 10,2 kg w 52. tygodniu. Średnia zmiana całkowitej masy ciała w przypadku grupy otrzymującej brekspiprazol podczas długoterminowego otwartego badania klinicznego wynosiła 2,1 kg w 52. tygodniu.

Prolaktyna

Częstość występowania zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi wynosiła 0,9% w grupie otrzymującej dawkę od 2 mg do 4 mg brekspiprazolu w porównaniu z 0,5% w grupie placebo w krótkoterminowych badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną. W krótkoterminowych badaniach większe częstości zwiększenia stężenia prolaktyny (1,5% w porównaniu do 0,60%) obserwowano u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Ponadto częstość zwiększenia stężenia prolaktyny $>1 \times$ górna granica normy w grupie otrzymującej dawkę od 2 mg do 4 mg brekspiprazolu wynosiła 13,7% u kobiet w porównaniu do 6,4% w grupie placebo i 11,1% u mężczyzn w porównaniu do 10,3% w grupie placebo.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Potencjalnie śmiertelny zespół objawów zwany złośliwym zespołem neuroleptycznym (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS) zgłaszano w związku z podawaniem brekspiprazolu.

Nudności

W przypadku nudności częstość występowania w grupie otrzymującej dawkę od 2 mg do 4 mg brekspiprazolu w badaniach krótkoterminowych prowadzonych z grupą kontrolną wynosiła 2,3% w porównaniu do 2,0% w grupie otrzymującej placebo; w przypadku wymiotów częstość występowania wynosiła 1,0% w grupie otrzymującej brekspiprazol w porównaniu do 1,2% w grupie otrzymującej placebo.

Pod względem różnic między płciami wśród uczestników otrzymujących brekspiprazol w badaniach krótkoterminowych obserwowano częstsze występowanie nudności (4,8% w porównaniu do 2,8%) i wymiotów (4,6% w porównaniu do 1,4%) u kobiet w porównaniu do mężczyzn. U uczestników otrzymujących placebo: częstość występowania nudności wynosiła 2,8%

w przypadku mężczyzn w porównaniu do 3,2% w przypadku kobiet, a częstość występowania wymiotów wynosiła 3,0% w przypadku mężczyzn w porównaniu do 2,6% w przypadku kobiet.

4.3.4 Klozapina

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące klozapiny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Klozapol (ChPL Klozapol), jako leku o najwyższej liczbie sprzedanych DDD oraz najwyższej kwocie refundacji spośród produktów leczniczych zawierających klozapinę według Raportu refundacyjnego za 2023 rok.

Tab. 26. Charakterystyka leku Klozapol (klozapina).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN	Klozapol 25 mg, 50 tabletek, GTIN 05909990139422 Klozapol 100 mg, 50 tabletek, GTIN 05909990139521
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne: diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05AH02
Substancja czynna	klozapina
Dawkowanie	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Jeśli tabletki o tej mocy nie umożliwiają pacjentowi przyjęcia przepisanej dawki klozapiny, dostępne są tabletki Klozapol o innej mocy. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i sedacji polekowej konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi. Stosowanie produktu leczniczego Klozapol można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których WBC $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), a liczba ANC $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$) - według standardowych norm.</p> <p>Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wykazujące farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z produktem leczniczym Klozapol, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.</p> <p><i>Zamiana z leczenia innymi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi na leczenie produktem leczniczym Klozapol</i></p> <p>Zasadniczo nie zaleca się podawania produktu leczniczego Klozapol w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Klozapol pacjentom przyjmującym doustne leki przeciwpsychotyczne, zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi produktami leczniczymi poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.</p> <p>Zaleca się następujące dawkowanie:</p> <p><u>Leczenie pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie</u></p> <p><i>Rozpocznianie leczenia</i></p> <p>12,5 mg (połowa tabletki 25 mg) jeden raz lub dwa razy na dobę pierwszego dnia leczenia, a następnie jedna lub dwie tabletki 25 mg w drugiej dobie. W przypadku dobrej tolerancji produktu leczniczego, dawkę dobową można</p>

	<p>następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, by uzyskać docelowo dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2 do 3 tygodni. Następnie, w razie potrzeby, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 mg do 100 mg w odstępach 3 do 4 dni lub, najlepiej, co tydzień.</p> <p><i>Zakres dawek terapeutycznych</i></p> <p>U większości pacjentów należy spodziewać się, że działanie przeciwpsychotyczne wystąpi po podaniu dawek 200 mg do 450 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Całkowitą dawkę dobową można dzielić na nierówne części, przy czym dawkę większą należy podawać wieczorem przed snem. (Wielkość dawek podtrzymujących, patrz poniżej.)</p> <p><i>Dawka maksymalna</i></p> <p>U niektórych pacjentów w celu uzyskania pełnej korzyści klinicznej może zająć potrzeba podania większych dawek. W takich przypadkach możliwe jest zwiększanie dawki (nie więcej niż o 100 mg) do uzyskania dawki dobowej do 900 mg. Należy pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza napadów padaczkowych), obserwowanych po dawkach powyżej 450 mg na dobę.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Po uzyskaniu optymalnego efektu terapeutycznego u wielu pacjentów można prowadzić skuteczne leczenie podtrzymujące mniejszymi dawkami. Dlatego zaleca się ostrożne stopniowe zmniejszanie dawki. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy. Jeśli dawka dobową nie jest większa niż 200 mg, produkt leczniczy można podawać raz na dobę, wieczorem.</p> <p><i>Zakończenie leczenia</i></p> <p>Przed planowanym zakończeniem leczenia produktem leczniczym Kłozapol zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności nagłego przerwania leczenia, należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia działań związanych z odstawieniem produktu leczniczego.</p> <p><i>Wznowienie leczenia</i></p> <p>Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Kłozapol upłynęło więcej niż 2 dni, leczenie należy wznowić, podając dawkę 12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszym dniu. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, możliwe jest szybsze, niż jest to zalecane u pacjentów przyjmujących Kłozapol po raz pierwszy, zwiększanie dawki do poziomu terapeutycznego. Jednakże u pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej, lecz udało się u tych pacjentów ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.</p>
Sposób podawania	Podanie doustne.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wykazano, że kłozapina należy do leków przeciwpsychotycznych, różnych od klasycznych produktów leczniczych z tej grupy. W badaniach farmakologicznych związek nie powoduje katalepsji ani nie hamuje stereotypowych zachowań wywołanych przez apomorfina lub amfetaminę. Charakteryzuje się słabym działaniem blokującym receptory dopaminowe D1, D2, D3 i D5, jednak wykazuje silne działanie wobec receptora D4. Kłozapina wykazuje silne działanie anty-alfa-adrenergiczne, przeciwcholinergiczne, przeciwhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Kłozapina ma również właściwości przeciwserotonergiczne.
--	---

4.3.4.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Kłozapol.

Tab. 27. Status rejestracyjny leku Kłozapol (kłozapina).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.1995 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.06.2014 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	<u>Schizofrenia oporna na leczenie</u> Produkt leczniczy Kłozapol jest wskazany w leczeniu pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie oraz pacjentów ze schizofrenią, u których występują ciężkie, niepoddające się leczeniu neurologiczne działania niepożądane po zastosowaniu innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych. Oporność na leczenie jest definiowana jako brak zadowalającej poprawy klinicznej, mimo stosowania przez odpowiedni okres właściwych dawek przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych. <u>Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona</u> Kłozapol jest również wskazany w zaburzeniach psychotycznych występujących w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.3.4.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Wywołana przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji granulocytopenia lub agranulocytoza w wywiadzie (z wyjątkiem granulocytopenii lub agranulocytozy związanej z wcześniej prowadzoną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem kłozapiny w wywiadzie.

- Leczenia produktem leczniczym Kłozapol nie wolno rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych w postaci depot.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego.
- Niekontrolowana padaczka.
- Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki.
- Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależnie od przyczyny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego).
- Czynna choroba wątroby, związana z występowaniem nudności, jądłowstrętu lub żółtaczką; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.
- Porażenna niedrożność jelit.

4.3.4.3 Przedawkowanie

W przypadkach ostrego umyślnego lub przypadkowego przedawkowania kłozapiny, którego skutki są znane z dotychczasowych doniesień, śmiertelność wynosiła 12%. Większość zgonów była związana z niewydolnością serca lub zachtystowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek powyżej 2 000 mg. Istnieją doniesienia o pozytywnym wyniku leczenia przedawkowania u pacjentów, którzy przyjęli dawki większe niż 10 000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nieprzyjmujących wcześniej kłozapiny, zażycie dawek wynoszących zaledwie 400 mg doprowadziło do zagrażających życiu stanów śpiączki, a w jednym przypadku, do śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z przedziału od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę bez skutków śmiertelnych.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Senność, letarg, brak odruchów, śpiączka, splątanie, omamy, pobudzenie, majaczenie, objawy pozapiramidowe, hiperrefleksja, drgawki; nadmierne wydzielanie śliny, rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie, zaburzenia termoregulacji, niedociśnienie, zapaść, częstoskurcz, arytmie serca, zachtystowe zapalenie płuc, duszność, zahamowanie czynności oddechowej lub niewydolność oddechowa.

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka dla kłozapiny. Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego w ciągu pierwszych 6 godzin po zażyciu produktu leczniczego. Skuteczność dializy otrzewnowej lub hemodializy w leczeniu przedawkowania jest mało prawdopodobna. Należy prowadzić leczenie objawowe w warunkach ciągłego monitorowania czynności serca, oddychania, równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. W leczeniu niedociśnienia należy unikać podawania adrenaliny ze względu na ryzyko wystąpienia „odwrotnego działania adrenaliny”. Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionych reakcji pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją, przez co najmniej 5 dni po przedawkowaniu.

4.3.4.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W większości przypadków działania niepożądane klozapiny wynikają z jej właściwości farmakologicznych. Ważnym wyjątkiem jest ryzyko wywoływania agranulocytozy. Ze względu na to ryzyko, stosowanie klozapiny należy ograniczyć do odpornej na leczenie schizofrenii i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne. Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi klozapinę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, ale ciężkich reakcji niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu klozapiny jest agranulocytoza, napady padaczkowe, działania sercowo-naczyniowe i gorączka. Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność/uspokojenie polekowe, zawroty głowy, częstoskurcz, zaparcie i nadmierne wydzielanie śliny.

Dane z badań klinicznych wykazały, że różny odsetek pacjentów leczonych klozapiną (od 7,1 do 15,6%) przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem wyłącznie tych zdarzeń, które z racjonalnych powodów mogły być przypisane stosowaniu klozapiny. Do częstszych zdarzeń uważanych za przyczyny przerwania leczenia należały: leukopenia, senność, zawroty głowy (z wyjątkiem układowych zawrotów głowy) oraz zaburzenia psychotyczne.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Ze stosowaniem produktu leczniczego Klozapol wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Agranulocytoza jest zasadniczo przemijająca po zaprzestaniu leczenia, jednak może spowodować posocznicę i doprowadzić do śmierci pacjenta. Ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie, konieczne jest monitorowanie liczby leukocytów. W tabeli poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia klozapiną.

Tab. 28. Szacowania częstość występowania agranulocytozy.¹

Okres leczenia	Częstość występowania agranulocytozy na 100 000 osobo-tygodni ² obserwacji
Tydzień 0-18.	32,0
Tydzień 19.-52.	2,3
Tydzień 53. i później	1,8

¹ Według UK Clozapine Patient Monitoring Service - rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001 r.

² Osobo-czas to suma jednostek czasu, w których pacjenci objęci rejestrem otrzymywali klozapinę przed wystąpieniem agranulocytozy. Na przykład 100 000 osobo-tygodni odpowiada liczbie 1000

pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 100 tygodni ($100 \times 1000 = 100\ 000$) lub 200 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 500 tygodni ($200 \times 500 = 100\ 000$) przed wystąpieniem agranulocytozy.

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w *UK Clozapine Patient Monitoring Service* - rejestrze zdarzeń w okresie całego życia pacjentów (0-11,6 lat pomiędzy 1989 i 2001) wynosi 0,78%. Większość przypadków (około 70%) występuje w pierwszych 18 tygodniach leczenia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podczas leczenia klozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju lub nasilenia istniejącej cukrzycy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy prowadzącej do kwasicy ketonowej lub śpiączki hiperosmolarnej u pacjentów leczonych klozapiną bez hiperglikemii w wywiadzie. Przerwanie leczenia klozapiną powodowało normalizację stężenia glukozy u większości pacjentów, a w kilku przypadkach ponowne podanie klozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy insulinoniezależnej, jednak hiperglikemię obserwowano również u pacjentów bez znanych czynników ryzyka.

Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych należy senność/sedacja oraz zawroty głowy. Klozapina może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Produkt leczniczy obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać drgawki miokloniczne lub uogólnione napady padaczkowe. Objawy te są bardziej prawdopodobne po szybkim zwiększeniu dawki oraz u pacjentów ze współistniejącą padaczką. W takich przypadkach dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć i w razie konieczności wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe. Należy unikać podawania karbamazepiny ze względu na ryzyko hamowania czynności szpiku kostnego, a w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych klozapiną może wystąpić majaczenie.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących klozapinę, leczonych innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych, poprawiał się podczas leczenia klozapiną.

Zaburzenia serca

W czasie leczenia, a zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii, może wystąpić częstoskurcz i niedociśnienie ortostatyczne z omdleniami lub bez omdleń. Występowanie i nasilenie niedociśnienia zależy od częstości i stopnia zwiększania dawki. Podczas terapii produktem leczniczym Kłozapol zgłaszano występowanie zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki produktu leczniczego. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca i płuc.

U niewielu pacjentów leczonych klozapiną występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych produktach leczniczych przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie

odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamek T, które normalizują się po przerwaniu leczenia kłozapiną. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest jasne. Ponieważ zaburzenia te obserwowano u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, należy wziąć pod uwagę możliwość takiego rozpoznania.

Zgłaszano pojedyncze przypadki arytmii, zapalenia osierdza lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki śmiertelne. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych dwóch miesiącach po rozpoczęciu leczenia kłozapiną. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego donoszono o współwystępowaniu eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdza lub wysięku osierdziowego. Nie wiadomo jednak, czy eozynofilia jest wiarygodnym czynnikiem prognostycznym zapalenia serca.

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii należą częstoskurcz utrzymujący się w stanie spoczynku, kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które mogą występować, należą objawy grypopodobne.

Znane są przypadki nagłych, niewyjaśnionych zgonów wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, otrzymujących konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne, lecz również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, nie otrzymujących żadnych leków. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących kłozapinę.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko obserwowano depresję oddechową lub zatrzymanie oddychania z towarzyszącą zapaścią krążeniową lub bez zapaści krążeniowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często występują zaparcia i nadmierne wydzielanie śliny, a często nudności i wymioty. Bardzo rzadko obserwuje się niedrożność jelit. W rzadkich przypadkach leczenie kłozapiną może być związane z dysfagią. Możliwa jest aspiracja połkniętego pokarmu do dróg oddechowych u pacjentów z dysfagią lub w wyniku ostrego przedawkowania.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Może wystąpić przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a w rzadkich przypadkach - zapalenie wątroby i żółtaczkę cholestatyczną. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie kłozapiną należy przerwać. Zgłaszano rzadkie przypadki występowania ostrego zapalenia trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zgłaszano pojedyncze przypadki ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, związanego z leczeniem klozapiną.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu priapizmu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

U pacjentów przyjmujących klozapinę w monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub innymi środkami działającymi na OUN odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Obserwowano ostre reakcje związane z odstawieniem produktu leczniczego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane, o których informacje pochodzą ze spontanicznych doniesień lub z badań klinicznych.

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 29. Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem klozapiną, odnotowanych w doniesieniach spontanicznych i podczas badań klinicznych.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Posocznica*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów, neutropenia, eozynofilia, leukocytoza
Niezbyt często	Agranulocytoza
Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Małopłytkowość, nadpłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń*
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy, otyłość*
Bardzo rzadko	Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Dyzartria

Częstość	Działania niepożądane
Niezbyt często	Jąkanie
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność/uspokojenie, zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/drgawki/ drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyza, drżenie, sztywność, ból głowy,
Niezbyt często	Złośliwy zespół neuroleptyczny, jąkanie
Rzadko	Splątanie, majaczenie
Bardzo rzadko	Późne dyskinezy, objawy obsesyjno-kompulsyjne
Częstość nieznana	Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurothotonus*, zespół niespokojnych nóg*
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Częstoskurcz
Często	Zmiany w EKG
Rzadko	Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy
Bardzo rzadko	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego, który może być śmiertelny*, zapalenie mięśnia sercowego czasami prowadzące do zgonu*, ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa*, kołatanie serca*, migotanie przedsionków*, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie
Rzadko	Zakrzepica z zatorami
Częstość nieznana	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedociśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Aspiracja pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne, zespół bezdechu sennego*
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa, zatrzymanie czynności oddechowej
Częstość nieznana	Wysięk opłucnowy*,upośledzenie drożności nosa*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny
Często	Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko	Dysfagia
Bardzo rzadko	Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ powstawanie kamieni kałowych, powiększenie ślinianek przyusznych
Częstość nieznana	Ostre rozdęcie okrężnicy, czasami prowadzące do zgonu*, zawał/niedokrwienie jelita, czasami prowadzące do zgonu*,biegunka*, uczucie dyskomfortu w żołądku/zgaga/ niestrawność*, zapalenie okrężnicy*

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną
Bardzo rzadko	Piorunująca martwica wątroby
Częstość nieznana	Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność, Zwióknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepieniem wątroby*.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Odczyny skórne
Częstość nieznana	Zaburzenia pigmentacji*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rabdomioliza*, osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczeń rumieniowaty*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana	Niewydolność nerek, moczenie nocne*
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Priapizm
Częstość nieznana	Wytrysk wsteczny*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu lub regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia
Bardzo rzadko	Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie
Częstość nieznana	Zapalenie błon surowiczych*(polyserositis)
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększona aktywność enzymu kinazy fosfokreatynowej CPK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	Upadki (związane z wywołanymi przyjmowaniem klozapiny drgawkami, sennością, niedociśnieniem ortostatycznym, niestabilnością ruchową i zaburzeniami równowagi)*

* Działania niepożądane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pochodzące z doniesień spontanicznych oraz przypadki opisane w piśmiennictwie.

Obserwowano bardzo rzadkie zdarzenia częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z wielokształtnym częstoskurczem komorowym, chociaż nie ustalono zależności przyczynowo-skutkowej ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

4.3.5 Lurazydon

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lurazydonu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu Latuda® dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) (ChPL Latuda).

Tab. 30. Charakterystyka leku Latuda (lurazydon).

<p>Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN, numer EU</p>	<p>Latuda 18,5 mg, 14 tabl. powł., GTIN 05909991108663, EU /1/14/913/001 Latuda 18,5 mg, 28 tabl. powł., GTIN 05909991108670, EU /1/14/913/002 Latuda 18,5 mg, 30 tabl. powł., GTIN 05909991108687, EU /1/14/913/003 Latuda 18,5 mg, 56 tabl. powł., GTIN 05909991108694, EU /1/14/913/004 Latuda 18,5 mg, 60 tabl. powł., GTIN 05909991108700, EU /1/14/913/005 Latuda 18,5 mg, 90 tabl. powł., GTIN 05909991108731, EU /1/14/913/006 Latuda 18,5 mg, 98 tabl. powł., GTIN 05909991108748, EU /1/14/913/007 Latuda 37 mg, 14 tabl. powł., GTIN 05909991108755, EU /1/14/913/008 Latuda 37 mg, 28 tabl. powł., GTIN 05909991108762, EU /1/14/913/009 Latuda 37 mg, 30 tabl. powł., GTIN 05909991108779, EU /1/14/913/010 Latuda 37 mg, 56 tabl. powł., GTIN 05909991108786, EU /1/14/913/011 Latuda 37 mg, 60 tabl. powł., GTIN 05909991108793, EU /1/14/913/012 Latuda 37 mg, 90 tabl. powł., GTIN 05909991108809, EU /1/14/913/013 Latuda 37 mg, 98 tabl. powł., GTIN 05909991108854, EU /1/14/913/014 Latuda 74 mg, 14 tabl. powł., GTIN 05909991108861, EU /1/14/913/015 Latuda 74 mg, 28 tabl. powł., GTIN 05909991108878, EU /1/14/913/016 Latuda 74 mg, 30 tabl. powł., GTIN 05909991108885, EU /1/14/913/017 Latuda 74 mg, 56 tabl. powł., GTIN 05909991108892, EU /1/14/913/018 Latuda 74 mg, 60 tabl. powł., GTIN 05909991108908, EU /1/14/913/019 Latuda 74 mg, 90 tabl. powł., GTIN 05909991108922, EU /1/14/913/020 Latuda 74 mg, 98 tabl. powł., GTIN 05909991108939, EU /1/14/913/021</p>
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne Kod ATC: N05AE05</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Lurazydon</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p><u>Dorośli</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 148 mg. Pacjenci stosujący dawki większe niż 111 mg raz na dobę, którzy przerwali leczenie na dłużej niż 3 dni, powinni wznowiać leczenie od dawki 111 mg raz na dobę, stopniowo zwiększając ją do uzyskania dawki optymalnej. W przypadku pozostałych dawek, pacjenci mogą wznowić leczenie w dotychczas stosowanej dawce bez konieczności stopniowego dochodzenia do wcześniejszej dawki.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w</p>

	<p>zakresie dawek od 37 do 74 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną.</p> <p>Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 74 mg. Lurazydon u dzieci powinien być przepisywany przez eksperta psychiatrii dziecięcej.</p> <p><u>Dostosowanie dawki z uwagi na interakcje</u></p> <p>W razie stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. W razie stosowania w skojarzeniu z łagodnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może być potrzebna modyfikacja dawki lurazydonu. Przeciwwskazane jest stosowanie lurazydonu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [<i>Hypericum perforatum</i>])</p> <p><u>Zamiana leku przeciwpsychotycznego na inny</u></p> <p>Z uwagi na różnice w profilach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych różnych leków przeciwpsychotycznych, uzasadniona medycznie zamiana jednego leku przeciwpsychotycznego na inny powinna odbywać się pod nadzorem lekarza.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Zalecane dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 80 ml/min) jest takie samo, jak dla innych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Jednak ze względu na możliwość gorszej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, konieczne może być dostosowanie dawki odpowiednio do stanu nerek danego pacjenta (patrz punkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” poniżej).</p> <p>Dane dotyczące stosowania większych dawek lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Brak też danych dotyczących stosowania lurazydonu w dawce 148 mg u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku ≥ 65 lat większymi dawkami lurazydonu.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki lurazydonu. U pacjentów z umiarkowanymi (CrCl ≥ 30 i < 50 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl > 15 i < 30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. End Stage Renal Disease, ESRD; CrCl < 15 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. Nie należy stosować lurazydonu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, chyba że potencjalnie korzyści przewyższają ryzyko. W razie stosowania lurazydonu u takich pacjentów zaleca się monitorowanie stanu klinicznego.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki lurazydonu nie jest konieczne. Dostosowywanie dawki jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg. Maksymalna dawka dobową u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie powinna przekraczać 74 mg, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby 37 mg raz na dobę.</p>
Droga podania	doustnie

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT_{2A} i 5-HT₇ z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α_{2c} i α_{2a}, wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.</p> <p>Mechanizm działania mniej istotnego metabolitu lurazydonu, ID-14283, jest podobny do mechanizmu działania lurazydonu.</p> <p>Obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej wykazało, że lurazydon podawany zdrowym ochotnikom w zakresie dawek od 9 do 74 mg powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania 11C-raklopridu, ligandu receptora D2/D3, w obrębie jądra ogoniastego, skorupy i prążkowiec brzusznego.</p>
--	--

4.3.5.1 Status rejestracyjny

Tab. 31. Status rejestracyjny leku Latuda (lurazydon).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2018 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Produkt Latuda jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.3.5.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) i silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]).

4.3.5.3 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania

Nie ma swoistej odtrutki na lurazydon, w związku z czym należy wdrożyć odpowiednie działania podtrzymujące i do czasu ustąpienia objawów prowadzić monitorowanie i ścisły

nadzór pacjenta. Należy niezwłocznie wdrożyć monitorowanie układu krążenia, włącznie z ciągłym monitorowaniem EKG pod kątem możliwych zaburzeń rytmu serca. W razie zastosowania leczenia przeciwarytmicznego należy pamiętać, że podanie dyzopiramidu, prokainamidu i chinidyny pacjentowi z ostrym przedawkowaniem lurazydonu może teoretycznie zagrażać wydłużeniem odstępu QT. Również po zastosowaniu bretylium może dojść do addytywnego działania α -adrenolitycznego bretylium i lurazydonu, powodując trudne do opanowania niedociśnienie.

Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć z zastosowaniem odpowiednich środków. Nie należy stosować adrenaliny i dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych o działaniu agonistycznym na receptory beta, gdyż stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w warunkach zablokowania receptorów alfa przez lurazydon. W wypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować leki przeciwcholinergiczne.

Należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeżeli pacjent jest nieprzytomny) oraz podanie węgla aktywnego razem ze środkiem przeczyszczającym.

W następstwie przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia świadomości, napady padaczkowe lub dystonie w obrębie głowy i szyi, co stwarza ryzyko zachłyśnięcia w razie wywołania wymiotów.

4.3.5.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lurazydonu oceniano dla dawek 18,5 -148 mg w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią leczonych przez okres do 52 tygodni oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęstsze ($\geq 10\%$) działania niepożądane to akatyzyja, nudności i bezsenność.

Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli

Działania niepożądane leku uzyskane ze zbiorczych danych i pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej i zalecanego terminu wymieniono w Tabeli 1 poniżej. Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z przyjętą klasyfikacją częstości. Zastosowana klasyfikacja częstości to: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 32. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lurazydonu przez dorosłych.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Niedokrwistość

Częstość	Działania niepożądane
Rzadko	Eozynofilia, leukopenia
Częstość nieznana	Neutropenia****
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsenna
Często	Pobudzenie, lęk, niepokój psychoruchowy
Niezbyt często	Koszmary senne Katatonia Napady paniki
Rzadko	Zachowania samobójcze
Częstość nieznana	Zaburzenia snu****
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Akatzja
Często	Senność*, parkinsonizm**, zawroty głowy, dystonia***, dyskinezy
Niezbyt często	Ospalność, dyzartria, późne dyskinezy, omdlenie, drgawki
Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny, incydent mózgowonaczyniowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	
Często	Częstoskurcz
Niezbyt często	Dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy I. stopnia , rzadko-skurcz
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia gorąca, podwyższenie ciśnienia tętniczego
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Często	Biegunka, wymioty, niestrawność, nadmierne wydzielanie śliny, suchość w ustach, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądku
Niezbyt często	Wzdęcia, dysfagia, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, świąd

Częstość	Działania niepożądane
Niezbyt często	Nadmierna potliwość
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból pleców, sztywność mięśniowo-szkieletowa
Niezbyt często	Sztywność stawów, ból mięśni, ból szyi
Rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
Niezbyt często	Dyzuria
Rzadko	Niewydolność nerek
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia leku u noworodków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi Zaburzenia erekcji Brak miesiączki Bolesne miesiączkowanie
Rzadko	Bóle piersi Mlekoktok
Częstość nieznana	Powiększenie piersi****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Zaburzenia chodu
Rzadko	Nagły zgon
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi

*Senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność.

**Parkinsonizm obejmuje następujące objawy: bradykinezja - spowolnienie ruchowe, sztywność o charakterze koła zębatego, ślinienie się, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja - zmniejszenie aktywności ruchowej, sztywność mięśni, parkinsonizm, zahamowanie psychoruchowe oraz drżenie mięśni.

***Dystonia obejmuje następujące objawy: dystonia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, skurcz języka, kręczy szyi oraz szczękocisk.

****Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach fazy II i III prowadzonych z kontrolą i bez kontroli, jednakże występowały one zbyt rzadko, by możliwe było oszacowanie częstości występowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano klinicznie ciężkie przypadki reakcji skórnych i innych reakcji nadwrażliwości w powiązaniu z leczeniem lurazydonem, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Szczególne zdarzenia dotyczące grupy farmakoterapeutycznej

Objawy pozapiramidowe (EPS): W krótkookresowych badaniach z kontrolą placebo u osób dorosłych częstość występowania zgłoszonych zdarzeń związanych z EPS, z wyjątkiem akatyzi i niepokoju psychoruchowego, wynosiła 13,5% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 5,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzi wynosiła 12,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 3,0% u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkookresowym badaniu 15 kontrolowanym placebo u młodzieży częstość występowania zgłaszanych zdarzeń związanych z EPS, z wyłączeniem akatyzi, wynosiła 5,1% u osób leczonych lurazydonem w porównaniu z 1,8% u osób otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzi wynosiła 8,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dystonia: Objawy dystonii, przedłużonego patologicznego skurczu różnych grup mięśniowych, mogą wystąpić u wrażliwych osób podczas pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcz mięśni szyi, niekiedy postępujący do uczucia ucisku w gardle, trudności z przetykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) wysunięciem języka. Choć objawy te mogą wystąpić po małych dawkach, jednak występują częściej i z większą ciężkością i nasileniem po większych dawkach leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Zwiększone ryzyko ostrej dystonii obserwuje się u mężczyzn i pacjentów z młodszymi grupami wiekowymi.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa: Obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płuc i przypadki zakrzepicy żył głębokich, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - częstość nieznana.

4.3.6 Olanzapina

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące olanzapiny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Zolafren® (ChPL Zolafren), jako leku o najwyższej liczbie sprzedanych DDD oraz najwyższej kwocie refundacji spośród produktów leczniczych zawierających olanzapinę według Raportu refundacyjnego za 2023 rok.

Tab. 33. Charakterystyka leku Zolafren (olanzapina).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN	
	Zolafren 5 mg, 90 tabl. powl., GTIN 05909991191177
	Zolafren 5 mg, 30 tabl. powl., GTIN 05909990916917
	Zolafren 5 mg, 120 tabl. powl., GTIN 05906414000603
	Zolafren 10 mg, 120 tabl. powl., GTIN 05906414000610
	Zolafren 10 mg, 30 tabl. powl., GTIN 05909990917013
	Zolafren 10 mg, 90 tabl. powl., GTIN 05909991191184
	Zolafren 5 mg, 30 kaps., GTIN 05909991064518
	Zolafren 7,5 mg, 30 kaps., GTIN 05909991064617
	Zolafren 10 mg, 30 kaps., GTIN 05909991064716
	Zolafren 15 mg, 30 tabl. powl., GTIN 05906414002737
	Zolafren 15 mg, 90 tabl. powl., GTIN 05906414002744
	Zolafren 20 mg, 90 tabl. powl., GTIN 05906414002768
	Zolafren 20 mg, 30 tabl. powl., GTIN 05906414002751

Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05A H03
Substancja czynna	Olanzapina
Dawkowanie	<u>Dorośli, schizofrenia</u> : zalecana dawka początkowa olanzapiny to 10 mg na dobę. Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być dostosowywana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie dawek 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapina należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych. Rezultat działania farmakodynamicznego W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo ($K_i < 100$ nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT _{2A/2C} , 5HT ₃ , 5HT ₆ , dopaminowych D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅ i cholinergicznym receptorów muskarynowych M ₁ M ₅ , adrenergicznych i histaminowych receptorów H ₁ . Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach in vitro olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT ₂ niż dopaminowych D ₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT ₂ niż D ₂ w modelu in vivo. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność 14 neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego(A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjogenicznym”. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT _{2A} niż receptorów dopaminergicznym D ₂ . Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D ₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapina niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.

4.3.6.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Zolafren.

Tab. 34. Status rejestracyjny leku Zolafren (olanzapina).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.01.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.02.2014 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	<u>Dorośli</u> Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii. Olanzapina jest skuteczna w długookresowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii. Olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.3.6.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania.

4.3.6.3 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bardzo częstymi objawami (częstość >10%) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca (<2% przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50-60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-

agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

4.3.6.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli

Najczęściej (u >1% pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwcholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, bóle stawów, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, duże stężenia gamma-glutamylotransferazy, kwasu moczowego, fosfokinazy kreatynowej i obrzęki.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane i wyniki badań diagnostycznych ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 35. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania olanzapiny.

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Często	Eozynofilia, leukopenia ¹⁰ , neutropenia ¹⁰			
Rzadko	Małopłytkowość ¹¹			
Zaburzenia układu immunologicznego				
Niezbyt często	Nadwrażliwość ¹¹			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Bardzo często	Zwiększenie masy ciała ¹			
Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} , zwiększenie stężenia glukozy ⁴ , zwiększenie stężenia triglicerydów ^{2,5} , cukromocz, zwiększenie apetytu			
Niezbyt często	Rozwój lub nasilenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasimą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne ¹¹			
Rzadko	Hipotermia ¹²			
Zaburzenia układu nerwowego				

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Bardzo często	Senność			
Często	Zawroty głowy, akatyzyja ⁶ , parkinsonizm ⁶ , dyskineza ⁶			
Niezbyt często	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie ¹¹ , dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) ¹¹ , późna dyskineza ¹¹ , amnezja ⁹ , dyzartria, jąkanie ^{11,13} , zespół niespokojnych nóg ¹¹			
Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) ¹² , objawy odstawienia ^{7,12}			
Zaburzenia serca				
Niezbyt często	Bradykardia, wydłużenie odstępu QTc			
Rzadko	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagła śmierć ¹¹			
Zaburzenia naczyniowe				
Bardzo często	Niedociśnienie ortostacyjne ¹⁰			
Często	Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Niezbyt często	Krwawienie z nosa ⁹			
Zaburzenia żołądka i jelit				
Często	Łagodne, przemijające działanie przeciwcholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Niezbyt często	Wzdęcia ⁹ , nadmierne wydzielanie śliny ¹¹			
Rzadko	Zapalenie trzustki ¹¹			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Często	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia			
Rzadko	Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) ¹¹			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Często	Wysypka			
Niezbyt często	Nadwrażliwość na światło, łysienie			
Częstość nieznana	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Często	Bóle stawów ⁹			
Rzadko	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych ¹¹			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, uczucie parcia na pęcherz ¹¹			
Ciąża, połóg i okres poporodowy				
Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodków			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Często	Zaburzenia erekcji u mężczyzn, zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet			
Niezbyt często	Brak miesiączki, powiększenie piersi, wydzielanie mleka u kobiet, ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)			

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
Rzadko	Priapizm ¹²			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Często	Astenia, zmęczenie, obrzęk, gorączka ¹⁰			
Badania diagnostyczne				
Bardzo często	Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸			
Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹⁰ Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej ¹¹ Duża aktywność gamma glutamylotransferazy ¹⁰ Duże stężenie kwasu moczowego ¹⁰			
Niezbýt często	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny			

¹Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Po krótkim leczeniu (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (22,2%), o $\geq 15\%$ często (4,2%), a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7 % i 12,3% pacjentów). ² Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia. ³Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 5,17$ mmol/l) do dużych wartości (≥ 2 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,17$ do $< 6,2$ mmol) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często. ⁴Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ($< 5,56$ mmol/l) do dużych wartości (\geq mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,56$ do < 7 mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l) występowały bardzo często. ⁵ Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ do $< 2,26$ mmol) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l) występowały bardzo często. ⁶W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapiną wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych. ⁷W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty. ⁸W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy. ⁹Działanie niepożądane ujawnione w badaniach klinicznych w Zintegrowanej Bazie Danych Olanzapiny (Olanzapine Integrated Database). ¹⁰Stwierdzono na podstawie stężeń oznaczanych w badaniach klinicznych w Zintegrowanej Bazie Danych Olanzapiny. ¹¹Działanie niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną przy pomocy Zintegrowanej Bazy Danych Olanzapiny. ¹²Działanie niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną na górnej granicy 95% przedziału ufności przy pomocy Zintegrowanej Bazy Danych Olanzapiny. ¹³Działania niepożądane wymienione i zaobserwowane po podaniu olanzapiny doustnej i LAIM (długo działającej domięśniowo), które mogą również wystąpić po podaniu olanzapiny RAIM (domięśniowo szybko działającej).

Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

Odsetek pacjentów, u których występowały istotne klinicznie zmiany związane ze zwiększeniem masy ciała, stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL lub triglicerydów, zwiększał się z czasem. U dorosłych pacjentów, którzy ukończyli 9-12 miesięczne leczenie, tempo wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszało się po około 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo. Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy. Występowały one częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skojarzone stosowanie olanzapiny z walproinianem wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze ($\geq 10\%$) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, zwiększonego apetytu i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie podawania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem podczas aktywnej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwale (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową było związane ze zwiększeniem masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

4.3.7 Kwetiapina

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kwetiapiny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Ketrel® (ChPL Ketrel), jako leku o najwyższej liczbie sprzedanych DDD oraz najwyższej kwocie refundacji spośród produktów leczniczych zawierających kwetiapinę według Raportu refundacyjnego za 2023 rok.

Tab. 36. Charakterystyka leku Ketrel (kwetiapina).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN	Ketrel 25 mg, 20 tabletek powlekanych GTIN 05909991427894 Ketrel 25 mg, 30 tabletek powlekanych GTIN 05909990430840 Ketrel 25 mg, 40 tabletek powlekanych GTIN 05909991427900 Ketrel 25 mg, 60 tabletek powlekanych GTIN 05909991436483 Ketrel 25 mg, 120 tabletek powlekanych GTIN 05909991436490 Ketrel 100 mg, 14 tabletek powlekanych GTIN 05909990430857 Ketrel 200 mg, 28 tabletek powlekanych GTIN 05909990430888
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AH04

Substancja czynna	kwetiapina
Dawkowanie	Leczenie schizofrenii Ketrel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3. i 300 mg dzień 4. Od 4 dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.
Droga podania	Ketrel można przyjmować z pokarmem lub bez, doustnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT ₂) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznym (D ₁ i D ₂). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych produktu zawierającego kwetiapinę, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT ₂ niż na receptory D ₂ . Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym oraz α ₁ -adrenergicznym, umiarkowane powinowactwo do receptorów α ₂ -adrenergicznym oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT _{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej produktu zawierającego kwetiapinę, jako leku przeciwdepresyjnego.

4.3.7.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Ketrel.

Tab. 37. Status rejestracyjny leku Ketrel (kwetiapina).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 grudnia 2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 stycznia 2011 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Ketrel jest wskazany do stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu schizofrenii, • w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej, ○ epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej ○ zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	-
--------------------------------	---

4.3.7.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon, jest przeciwwskazane.

4.3.7.3 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

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

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

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

niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

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

4.3.7.4 Działania niepożądane

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano w tabeli poniżej, zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 10\ 000$) oraz Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 38. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Zmniejszona zawartość hemoglobiny ²²
Często	Leukopenia ^{1,28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁸
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³
Rzadko	Agranulocytoza ²⁶
Częstość nieznana	Neutropenia ¹
Zaburzenia układu odpornościowego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
Bardzo rzadko	Reakcja analifilatyczna ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T4 ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T4 ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T3 ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴
Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia wolnej T3 ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹
Bardzo rzadko	Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11,30} , zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}
Często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6,30}
Niezbyt często	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1,5}
Rzadko	Zespół metaboliczny ^{2,9}
Bardzo rzadko	Zaostrzenie istniejącej cukrzycy
Zaburzenia psychiczne	
Często	Dziwaczne sny i koszmary senne, wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰
Rzadko	Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ²⁻¹⁶ , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Padaczka (napady drgawkowe) ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezyje późne ^{1,5} , omdlenie ^{4,16}
Zaburzenia serca	
Często	Częstoskurcz ⁴ , kołatanie serca ²³
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , rzadkoskurcz ^{3,2}
Częstość nieznana	Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}
Rzadko	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność ²³
Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Suchość w jamie ustnej
Często	Zaparcie, niestrawność, wymioty ²⁵
Częstość nieznana	Zaburzenia polykania ⁷
Rzadko	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy ³
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³
Rzadko	Żółtaczką ⁵ , zapalenie wątroby

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵
Częstość nieznana	Toksyczna rozplywna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana	Zaburzenie sprawności seksualnej
Rzadko	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkowe go
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Objawy odstawienia ^{1,9}
Często	Lagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka
Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej ¹³ we krwi ¹⁴

(1) patrz punkt 4.4 w ChPL Ketrel.

(2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do >3-krotności górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

(4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki.

(5) Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu.

(6) Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.

(7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w potykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

(8) W oparciu o >7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.

- (9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, uczucie zawrotu głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
- (10) Stężenie triglicerydów >200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- (11) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła $41,7$ mg/ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
- (14) Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ mmol/l) mężczyźni; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ mmol/l) kobiety w każdym wieku.
- (16) Mogą prowadzić do upadków.
- (17) Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/ml ($1,025$ mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/ml ($1,282$ mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
- (18) Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od <450 ms do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
- (19) Zmiana od >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l co najmniej w jednym badaniu.
- (20) Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia.
- (21) Patrz punkt 5.1 w ChPL Ketrel.
- (22) Zmniejszenie zawartości hemoglobiny do ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) u mężczyzn; do ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobiny w dowolnym momencie wyniosło $-1,50$ g/dl.
- (23) Te zgłoszenia często miały miejsce w sytuacji, gdy występowały: częstoskurcz, zawroty głowy, niedociśnienie ortostaticzne i (lub) współistniejąca uprzednio choroba układu krążenia lub układu oddechowego.
- (24) Na podstawie odchyień od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 oraz wolnej T3 są definiowane jako $<0,8 \times$ dolnej granicy normy (pmol/l) a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/l w dowolnym momencie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku ≥ 65 lat).
-

(26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od $\geq 1,5 \times 10^9/l$ w warunkach wyjściowych do $< 0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ($< 0,5 \times 10^9/l$) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

(27) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako $> 1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.

(28) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie.

(29) Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

(30) U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi.

(31) Patrz punkt 4.6 w ChPL Ketrel.

(32) Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, oraz częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

4.3.8 Rysperydon

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rysperydonu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Rispolept® (ChPL Rispolept), jako leku o najwyższej liczbie sprzedanych DDD oraz najwyższej kwocie refundacji spośród produktów leczniczych zawierających rysperydon według Raportu refundacyjnego za 2023 rok.

Tab. 39. Charakterystyka leku Rispolept (rysperydon).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN	Risplept 1 mg, 20 tabl. powl., GTIN 05909990670413 Risplept 1 mg, 60 tabl. powl., GTIN 05909990670420 Risplept 2 mg, 20 tabl. powl., GTIN 05909990670512 Risplept 2 mg, 60 tabl. powl., GTIN 05909990670529 Risplept 3 mg, 20 tabl. powl., GTIN 05909990670611 Risplept 3 mg, 60 tabl. powl., GTIN 05909990670628 Risplept 4 mg, 20 tabl. powl., GTIN 05909990670710 Risplept 4 mg, 60 tabl. powl., GTIN 05909990670727
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpsychotyczne, Kod ATC: N05AX08.

Substancja czynna	risperydon
Dawkowanie	<p><u>Schizofrenia</u> Dorośli: Risperlept może być podawany raz lub dwa razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg risperydonu na dobę. Dawkę można zwiększyć drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Przeciętą, optymalną dawką terapeutyczną wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie zaleca się ich stosowania.</p> <p><u>Pacjenci w wieku podeszłym</u> 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>
Droga podania	Risperlept przeznaczony jest do stosowania doustnego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego Risperlept.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Risperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT ₂ i dopaminergicznych D ₂ . Risperydon wiąże się również z receptorami alfa ₁ -adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H ₁ i receptorami α-2-adrenergicznymi. Risperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Chociaż risperydon jest silnym antagonistą receptorów D ₂ , co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

4.3.8.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Risperlept.

Tab. 40. Status rejestracyjny leku Risperlept (risperydon).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 1996 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2018 r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Risperlept jest wskazany w leczeniu schizofrenii. Risperlept jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Risperlept jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem w chorobie

	Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, niereagujących na metody niefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób. Rispolept jest wskazany w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania, u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM-IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego. Farmakoterapia powinna stanowić integralną część wszechstronnego programu terapeutycznego, obejmującego działania psychospołeczne i edukacyjne. Zaleca się, aby rysperydon był przepisywany przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.3.8.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.8.3 Przedawkowanie

Objawy

Opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania wynikały na ogół z nasilenia farmakologicznego działania rysperydonu. Należały do nich: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawek. Częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes stwierdzano w związku z jednoczesnym przedawkowaniem produktu leczniczego Rispolept i paroksetyny.

W przypadku ostrego przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami jednocześnie.

Leczenie

Należy uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i wentylację. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego ze środkiem przeczyszczającym tylko, jeśli od przyjęcia leku upłynęła mniej niż jedna godzina. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca.

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować lek przeciwcholinergiczny. Należy

dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia.

4.3.8.4 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania $\geq 10\%$) to: parkinsonizm, sedacja/senność, ból głowy oraz bezsenność.

Występujące działania niepożądane, zależne od dawki, obejmowały parkinsonizm i akatyzę.

Poniżej podano wszystkie działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania ustaloną na podstawie badań klinicznych produktu leczniczego Rispolept. Zastosowano następujące określenia odnoszące się do częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 41. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania rysperydonu.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie dróg moczowych, zakażenie ucha, grypa
Niezbyt często	zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie oka, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie miejscowe, zakażenie wirusowe, akaroza skóra
Rzadko	zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby eozynofili
Rzadko	agranulocytoza ^c
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	hiperprolaktynemia ^a
Rzadko	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	cukrzyca ^b , hiperglikemia, polidypsja, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Rzadko	zatrucie wodne ^c , hipoglikemia, hiperinsulinemia ^c , zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi
Bardzo rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsennałość ^e
Często	zaburzenia snu, pobudzenie, depresja, lęk
Niezbyt często	mania, stan splątania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne
Rzadko	katatonia, somnambulizm, zaburzenia odżywiania związane ze snem, przytępiony afekt, anorgazmia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	sedacja/sennaść, parkinsonizm ^d , ból głowy
Często	akatyzyja ^d , dystonia ^d , zawroty głowy, dyskineza ^d , drżenie
Niezbyt często	dyskineza późna, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, napady drgawkowe ^d , omdlenie, nadpobudliwość psychomotoryczna, zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, zawroty głowy zależne od postawy ciała, zaburzenia koncentracji, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje
Rzadko	złśliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, śpiączka cukrzycowa, kiwanie głową
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek
Niezbyt często	światłowstręt, suche oko, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu
Rzadko	jaskra, zaburzenia ruchu gałek ocznych, rotacyjne ruchy gałek ocznych, owrzodzenia brzegów powiek, zespół wiotkiej tęczówki (śródooperacyjny) ^c
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha
Zaburzenia serca	
Często	tachykardia
Niezbyt często	migotanie przedsionków, blok przedsionkowo komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca
Rzadko	niemiarywość zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Niezbyt często	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, napady zaczerwienienia
Rzadko	zatorowość płucna, zakrzepica żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	duszność, ból gardła i krtani, kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Niezbyt często	zachtłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, przekrwienie dróg oddechowych, rzęzenia, sapanie, dysfonia, zaburzenia oddechowe
Rzadko	zespół bezdechu śródseennego, hiperwentylacja

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	ból w jamie brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból zęba
Niezbyt często	nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, wzdęcia
Rzadko	zapalenie trzustki, niedrożność jelit, obrzęk języka, zapalenie warg
Bardzo rzadko	ileus
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka, rumień
Niezbyt często	pokrzywka, świąd, łysienie, hiperkeratoza, wyprysk, sucha skóra, odbarwienie skóry, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, zaburzenia skóry, uszkodzenie skóry
Rzadko	polekowe wykwity skórne, łupież
Bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka ^c
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów
Niezbyt często	zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, nieprawidłowa postawa ciała, zeszywnienie stawów, obrzęk stawów, osłabienie mięśni, ból szyi
Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	nietrzymanie moczu
Niezbyt często	częstomocz, zastój moczu, dyzuria
Ciąża, połóg i stan okołoporodowy	
Nieznana częstość	noworodkowy zespół odstawienia ^c
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, brak miesiączki, zaburzenia miesiączkowania ^d , ginekomastia, mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, ból piersi, dyskomfort piersi, wydzielina z pochwy
Rzadko	priapizm, opóźnione miesiączkowanie, obrzęk piersi, powiększenie piersi, wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	obrzęk ^d , gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie (astenia), zmęczenie, ból
Niezbyt często	obrzęk twarzy, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, dziwne samopoczucie, dyskomfort
Rzadko	hipotermia, zmniejszenie temperatury ciała, ochłodzenie obwodowych części ciała, zespół odstawienia leku, stwardnienie ^c
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Rzadko	żółtaczka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	upadek
Niezbyt często	ból związany z procedurami medycznymi

^a Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, braku owulacji, mlekotoku, zaburzeń płodności, zmniejszonego libido, zaburzeń wzroku.

^b W badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,18% osób leczonych rysperydonem w porównaniu do 0,11% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania cukrzycy we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,43% u wszystkich osób leczonych rysperydonem.

^c Nie stwierdzono w badaniach klinicznych produktu leczniczego Rispolept, lecz stwierdzano po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu.

^d Zespół pozapiramidowy może się objawiać: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykinezja, hipokinezja, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła, parkinsonowskie drżenie spoczynkowe), akatyzią (akatyzią, niepokój ruchowy, hiperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, dyskinezą (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetozą, atetozą i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. Dystonia obejmuje tu dystonię, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus, skurcz języka oraz szczękocisk. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe. Bezsenna obejmuje: trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną. Napady drgawkowe obejmują: uogólniony napad toniczno-kloniczny. Zaburzenia miesiączkowania obejmują: nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie. Obrzęk obejmuje: obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania postaci farmaceutycznych paliperydonu

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych i postaci do wstrzyknięć) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów paliperydonu stwierdzono wymienione poniżej działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu Rispolept.

Zaburzenia serca

Zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej.

Oddziaływania związane z grupą leków

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stwierdzano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu. Innymi, związanymi z klasą leków, działaniami na serce, opisywanymi dla leków przeciwpsychotycznych powodujących wydłużenie odcinka QT, są: arytmia komorowa, migotanie komór, tachykardia komorowa, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich (częstość nieznana).

Zwiększenie masy ciała

Na podstawie połączonych danych pochodzących z trwających 6 do 8 tygodni badań, kontrolowanych placebo, określano stosunek ilościowy dorosłych pacjentów ze schizofrenią otrzymujących produkt leczniczy Risperalept i placebo, spełniających kryterium zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ masy początkowej. Stwierdzono występowanie statystycznie istotnego zwiększenia liczby przypadków zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej Risperalept (18%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (9%). Analizując połączone dane z kontrolowanych placebo, trwających 3 tygodnie badań z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią, poziom występowania zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$ w momencie zakończenia badania był porównywalny dla grup otrzymujących produkt leczniczy Risperalept (2,5%) oraz grup otrzymujących placebo (2,4%) i był nieznacznie większy w aktywnej grupie kontrolnej (3,5%).

W populacji dzieci i młodzieży wykazujących zaburzenia zachowania i inne zachowania destrukcyjne, w badaniach długotrwałych stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio 7,3 kg po 12 miesiącach terapii. Oczekiwane zwiększenie masy ciała u zdrowych dzieci w wieku od 5 do 12 lat wynosi 3 do 5 kg rocznie. W wieku od 12 do 16 lat u dziewcząt utrzymuje się tempo zwiększania masy ciała wynoszące od 3 do 5 kg rocznie, podczas gdy u chłopców masa zwiększa się o około 5 kg rocznie.

Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

Działania niepożądane produktu leczniczego, które obserwowane są częściej u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem lub u dzieci w porównaniu z populacją osób dorosłych, opisano poniżej:

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem

U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, działaniami niepożądanymi opisywanymi w badaniach klinicznych, były przemijające napady niedokrwienne oraz udary naczyniowe mózgu, występujące, odpowiednio, z częstością 1,4% i 1,5%. Dodatkowo opisywano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych i wynoszącą $\geq 5\%$: zakażenia dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel.

4.3.9 Sertyndol

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sertyndolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Serdolect (ChPL Serdolect).

Tab. 42. Charakterystyka leku Serdolect (sertyndol).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN	Serdolect 16 mg, 28 tabl., GTIN 05909991089412 Serdolect 12 mg, 28 tabl., GTIN 05909991089313 Serdolect 4 mg, 30 tabl., GTIN 05909991089214
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne działające na układ limbiczny, kod ATC: N05AE03.
Substancja czynna	sertyndol
Dawkowanie	<p><u>Ustalanie dawki</u></p> <p>U wszystkich pacjentów stosowanie sertyndolu należy rozpoczynać od dawki 4 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać o 4 mg po 4-5 dniach stosowania każdej z dawek, aż do osiągnięcia optymalnej dobowej dawki podtrzymującej wynoszącej od 12 do 20 mg.</p> <p>Ponieważ sertyndol blokuje receptory α_1, w początkowym okresie ustalania dawki mogą wystąpić objawy hipotonii ortostatycznej. Dawka początkowa 8 mg lub szybkie zwiększenie dawki wiąże się z istotnie zwiększonym zagrożeniem hipotonią ortostatyczną.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>Zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Dawkę maksymalną wynoszącą 24 mg na dobę można stosować tylko w wyjątkowych wypadkach, ponieważ badania kliniczne nie wykazały jednoznacznie większej skuteczności dawek powyżej 20 mg, a wydłużenie odstępu QT może być większe podczas stosowania dawek w górnej granicy zakresu dawkowania.</p> <p>W okresie ustalania dawki i we wczesnym okresie leczenia podtrzymującego należy kontrolować ciśnienie tętnicze.</p>
Sposób podawania	Sertyndol podaje się doustnie raz na dobę, z posiłkami lub niezależnie od posiłków. Gdy wymagane jest działanie uspokajające (sedacja), sertyndol można podawać w skojarzeniu z benzodiazepiną.

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Uważa się, że profil neurofarmakologiczny sertyndolu jako leku przeciwpsychotycznego wynika z jego selektywnego działania hamującego na neurony dopaminergiczne układu mezolimbicznego oraz zrównoważonego działania hamującego na ośrodkowe receptory dopaminergiczne D2 i receptory serotoninericzne 5HT2 oraz receptory α1-adrenergiczne.</p> <p>W badaniach farmakologicznych u zwierząt, sertyndol działał hamująco na samoistnie aktywne neurony dopaminergiczne w obszarze brzusznej nakrywki układu mezolimbicznego - wskaźnik selektywności wynosił ponad 100 w porównaniu do neuronów dopaminergicznych w części zbitej istoty czarnej (substantia nigra pars compacta - SNC).</p> <p>Sądzi się, że zahamowanie czynności SNC może być odpowiedzialne za działania niepożądane - ruchy mimowolne związane ze stosowaniem wielu leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Wiadomo, że leki przeciwpsychotyczne powodują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy w drodze blokady dopaminergicznej. Stężenia prolaktyny u pacjentów otrzymujących sertyndol pozostawały w granicy normy, zarówno w krótkookresowych badaniach jak i podczas dłuższego leczenia (1 rok). Po wprowadzeniu sertyndolu do obrotu obserwowano jednak przypadki hiperprolaktynemii i objawy wywołane przez prolaktynę.</p> <p>Sertyndol nie działa na receptory muskarynowe i receptory histaminowe H1. Potwierdza to brak efektu przeciwcholinergicznego i uspokajającego związanego z działaniem na te receptory.</p>
---	---

4.3.9.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Serdolect.

Tab. 43. Status rejestracyjny leku Serdolect (sertyndol).

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2014 r.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie do stosowania</p>	<p>Sertyndol wskazany jest w leczeniu schizofrenii. Ze względu na bezpieczeństwo dotyczące układu krążenia, sertyndol należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego innego leku przeciwpsychotycznego. Produktu Serdolect nie należy stosować w sytuacjach nagłych, w celu szybkiego złagodzenia objawów u pacjentów z ostrymi zaburzeniami.</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Nie</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>-</p>

4.3.9.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na sertyndol lub którykolwiek z pozostałych składników produktu.
- Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpozną niewyrównaną hipokaliemią oraz u pacjentów z rozpozną niewyrównaną hipomagnezemią.
- Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów z istotną pod względem klinicznym chorobą układu krążenia w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca,

kardiomiopatią przerostową, zaburzeniami rytmu serca lub bradykardią (<50 uderzeń na minutę).

- Ponadto leczenia sertyndolem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub z wywiadem rodzinnym dotyczącym tego zespołu lub u pacjentów z rozpoznaniem nabytym wydłużeniem odstępu QT (skorygowany odstęp QT (QTc) powyżej 450 milisekund u mężczyzn i 470 milisekund u kobiet).
- Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących leki, które istotnie wydłużają odstęp QT. Są to takie grupy leków, jak:
 - leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetilid);
 - niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna);
 - niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna);
 - niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol);
 - niektóre antybiotyki chinolowe (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna).
- Powyższy wykaz nie jest kompletny i przeciwwskazane są również pojedyncze leki, które powodują istotne wydłużenie odstępu QT (np. cyzapryd, związki litu).
- Przeciwwskazane jest podawanie sertyndolu w skojarzeniu z lekami o znanym silnym działaniu hamującym enzymy cytochromu P450 3A. Należą do nich leki:
 - stosowane w leczeniu grzybic układowych leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itrakonazol);
 - niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna);
 - inhibitory proteazy HIV (np. indynawir);
 - niektóre leki blokujące kanały wapniowe (np. diltiazem, werapamil).
- Powyższy wykaz nie jest kompletny i przeciwwskazane są również pojedyncze leki o znanym silnym działaniu hamującym na enzymy CYP3A (np. cymetydyna).
- Sertyndol jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

4.3.9.3 Przedawkowanie

Doświadczenie związane z ostrym przedawkowaniem sertyndolu jest ograniczone. Występowały przypadki śmiertelne.

Jednak pacjenci, którzy przyjęli, jak się szacuje, dawki do 840 mg, powrócili do zdrowia bez następstw. Zgodnie z doniesieniami, objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania były: senność, niewyraźna mowa, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze i przemijające wydłużenie odstępu QT. Obserwowano przypadki torsade de pointes, często

wtedy, gdy w skojarzeniu stosowano inne leki o znanym działaniu wywołującym ten rodzaj częstoskurczu komorowego.

Leczenie

W przypadku ostrego przedawkowania należy zapewnić drożność dróg oddechowych i dostateczną podaż tlenu.

Należy natychmiast rozpocząć ciągłe monitorowanie EKG i objawów czynności życiowych. W przypadku wydłużenia odstępu QTc zaleca się monitorowanie stanu pacjenta do czasu normalizacji tego parametru. Należy pamiętać, że okres półtrwania sertyndolu wynosi od 2 do 4 dni.

Należy zapewnić dostęp do żyły. Można rozważyć podanie węgla aktywowanego oraz środka przeczyszczającego. Należy pamiętać, że pacjent mógł przyjąć kilka leków.

Nie ma swoistego antidotum dla sertyndolu, a leku nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy. Zaleca się zatem odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności organizmu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego i zapaści krążeniowej należy zastosować odpowiednie środki, takie jak dożylnie podawane płyny. W razie zastosowania sympatykomimetyków w celu poprawy czynności serca, należy zachować ostrożność podczas podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów β -adrenergicznych w skojarzeniu z działaniem antagonistycznym sertyndolu w stosunku do receptorów α_1 może nasilić niedociśnienie tętnicze.

W razie zastosowania leczenia przeciwaritmicznego, użycie takich leków, jak chinidyna, dyzopiramid i prokainamid stwarza teoretyczne zagrożenie addycyjnym (do działania sertyndolu) efektem wydłużenia odstępu QT.

W przypadkach nasilonych objawów pozapiramidowych należy podać leki przeciwcholinergiczne. Do czasu ustąpienia objawów zaleca się ścisłą kontrolę lekarską i monitorowanie stanu pacjenta.

4.3.9.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane sertyndolu podano poniżej z podziałem na układy, których dotyczą, i z częstością występowania, jeżeli była ona podana. Częstość występowania działań niepożądanych określa się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\geq 1/10000$, w tym pojedyncze przypadki).

Tab. 44. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sertyndolu.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	
Pojedyncze przypadki	<i>Torsade de pointes</i>
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznaną	Hiperprolaktynemia, brak menstruacji, ginekomastia, oziębłość płciowa i impotencja

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Uspokojenie, senność
Rzadko	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 parkinsonizmowi są w takich przypadkach nieskuteczne i mogą nawet nasilić objawy, złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana	Mlekoktok (poza okresem karmienia), brak miesiączki, ginekomastia
Zaburzenia oka	
Rzadko	Rotacyjne ruchy gałki ocznej
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne W trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych donoszono o przypadkach zakrzepów żylnych, w tym przypadki zakrzepicy żył głębokich.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Uczucie ucisku w gardle, duszność, ból gardła
Rzadko	Skurcz krtani, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Częstość nieznana	Nadmierne ślinienie się
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzik, łysienie
Rzadko	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), łuszczyca, obrzęk naczynio-ruchowy, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko	spastyczny kręcz szyi, sztywność
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
-	Noworodkowy zespół odstawienny
Badania diagnostyczne	
Pojedyncze przypadki	Wydłużenie odcinka QT
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia seksualne u mężczyzn
Niezbyt często	Mlekoktok, ginekomastia, brak miesiączki
Rzadko	Priapizm, wzmożone erekcje, zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częstość nieznana	Złośliwy zespół neuroleptyczny, który może zagrażać życiu (jak w przypadku wszystkich neuroleptyków), zwiększenie masy ciała

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Wysypka plamkowo-grudkowa

4.3.10 Sulpiryd

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sulpirydu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Sulpiryd Teva (ChPL Sulpiryd Teva), jako leku o najwyższej liczbie sprzedanych DDD oraz najwyższej kwocie refundacji spośród produktów leczniczych zawierających sulpiryd według Raportu refundacyjnego za 2023 rok.

Tab. 45. Charakterystyka leku Sulpiryd Teva (sulpiryd).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN	Sulpiryd Teva 50 mg, 24 kaps., GTIN 05909990159512 Sulpiryd Teva 100 mg, 24 kaps., 05909990159314 Sulpiryd Teva 200 mg, 12 tabl., GTIN 05909990159413 Sulpiryd Teva 200 mg, 30 tabl., GTIN 05909990159437
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, pochodne benzamidowe, kod ATC: N05AL01
Substancja czynna	sulpiryd
Dawkowanie	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. Bardzo ważne, by nie przekraczać maksymalnej dawki, gdyż profil bezpieczeństwa powyżej 160 mg/dobę nie został potwierdzony, a przyjmowanie zyprazydonu wiąże się z proporcjonalnym do dawki wydłużeniem odstępu QT. W leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejsze skuteczne dawki zyprazydonu; w wielu przypadkach dawka 20 mg dwa razy na dobę może okazać się wystarczająca.
Sposób podawania	Lek jest przeznaczony do stosowania doustnego. Sulpiryd należy podawać w dawkach podzielonych. Lek należy zażywać co najmniej na godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Nie należy stosować sulpirydu jednocześnie i przed upływem 2 godzin od podania leków zobojętniających lub sukralfatu.

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Sulpiryd jest pochodną benzamidową, która różni się budową strukturalną od fenotiazyn, butyrofenonów i tioksantyn.</p> <p>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. Różnice obejmują: brak działania kataleptycznego w dawkach skutecznych terapeutycznie, brak wpływu na obrót metaboliczny noradrenaliny i serotoniny (5HT), nieznaczący wpływ na aktywność antycholinesterazy, brak działania na receptory muskarynowe i receptor kwasu gamma-aminomasłowego (GABA).</p> <p>Jedną z cech sulpirydu jest dwutorowe działanie, zarówno jako lek przeciwdepresyjny, jak i przeciwpsychotyczny.</p> <p>Poprawę nastroju obserwuje się po kilkunastu dniach leczenia, w dalszej kolejności ustępują ostre objawy schizofreniczne. Efekty uspokojenia, działanie blokujące receptory alfa i objawy pozapiramidowe są słabiej zaznaczone niż w przypadku klasycznych neuroleptyków typu fenotiazyn.</p> <p>Efekt terapeutyczny sulpirydu w leczeniu schizofrenii obserwuje się po 8 do 12 tygodniach stosowania.</p> <p>Sulpiryd pobudza wydzielanie prolaktyny.</p> <p>Lek poprawia przepływ krwi i wydzielanie śluzu w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy.</p> <p>Sulpiryd działa też przeciwwymiotnie.</p>
---	---

4.3.10.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Sulpiryd Teva.

Tab. 46. Status rejestracyjny leku Sulpiryd Teva (sulpiryd).

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.1992 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie do stosowania</p>	<p>Ostre i przewlekłe psychozy w schizofrenii, zwłaszcza z objawami upośledzonej 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.</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Nie</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>-</p>

4.3.10.2 Przeciwwskazania

Nie należy stosować leku w przypadku:

- nadwrażliwości na sulpiryd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

- guza chromochłonnego (phaeochromocytoma); rozpoznany lub podejrzenie rozpoznania;
- ostrej porfirii;
- guzów związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny (np. gruczolak przysadki, rak piersi);
- jednoczesnego stosowania lewodopy;
- karmienia piersią.

4.3.10.3 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu sulpirydu jest ograniczone.

Kliniczne objawy zatrucia różnią się w zależności od wielkości przyjmowanej dawki np. u pacjentów mogą wystąpić objawy pozapiramidowe lub śpiączka.

Brak specyficznej odtrutki.

Leczenie objawowe i reanimacja pod ścisłym, ciągłym monitorowaniem funkcji oddechowych i układu sercowego powinna być kontynuowana do chwili, gdy nastąpi poprawa stanu pacjenta.

Wielkość pojedynczej dawki, która wywołuje objawy toksyczne, wynosi od 1 g do 16 g, chociaż nawet po 16 g nie notowano zgonów.

Kliniczne objawy przedawkowania po dawkach 1-3 g obejmowały: niepokój ruchowy, zaburzenie świadomości oraz, rzadko, objawy pozapiramidowe.

Po dawkach 3-7 g obserwowano nadmierne pobudzenie, splątanie, objawy pozapiramidowe, a po dawkach większych niż 7 g dodatkowo śpiączkę i spadek ciśnienia krwi.

Brak specyficznej odtrutki dla sulpirydu. Stosuje się leczenie objawowe. Jak w przypadku zatrucia innymi lekami przyjętymi doustnie, należy zastosować płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. W razie potrzeby obserwację pacjenta i leczenie objawowe należy prowadzić w warunkach szpitalnych.

W razie konieczności podać leki przeciw parkinsonizmowi.

Sulpiryd jest tylko częściowo usuwany na drodze hemodializy.

4.3.10.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane sulpirydu podano poniżej z podziałem na układy, których dotyczą, i z częstością występowania, jeżeli była ona podana. Częstość występowania działań niepożądanych określa się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\geq 1/10000$, w tym pojedyncze przypadki).

Tab. 47. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sulpirydu.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	
Pojedyncze przypadki	<i>Torsade de pointes</i>
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Hiperprolaktynemia, brak menstruacji, ginekomastia, oziębłość płciowa i impotencja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Uspokojenie, senność
Rzadko	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 parkinsonizmowi są w takich przypadkach nieskuteczne i mogą nawet nasilić objawy, złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana	Mlekotok (poza okresem karmienia), brak miesiączki, ginekomastia
Zaburzenia oka	
Rzadko	Rotacyjne ruchy gałki ocznej
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne W trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych donoszono o przypadkach zakrzepów żylnych, w tym przypadki zakrzepicy żył głębokich.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Uczucie ucisku w gardle, duszność, ból gardła
Rzadko	Skurcz krtani, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Częstość nieznana	Nadmierne ślinienie się
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzik, łysienie
Rzadko	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), łuszczyca, obrzęk naczynio-ruchowy, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko	spastyczny kręcz szyi, szczykościsk
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
-	Noworodkowy zespół odstawienny

Częstość	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	
Pojedyncze przypadki	Wydłużenie odcinka QT
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia seksualne u mężczyzn
Niezbyt często	Mlekoktok, ginekomastia, brak miesiączki
Rzadko	Priapizm, wzmożone erekcje, zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częstość nieznana	Złośliwy zespół neuroleptyczny, który może zagrażać życiu (jak w przypadku wszystkich neuroleptyków), zwiększenie masy ciała
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Wysypka plamkowo-grudkowa

4.3.11 Zyprazydon

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zyprazydonu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL) dla produktu Zypsila (ChPL Zypsila).

Tab. 48. Charakterystyka leku Zypsila (zyprazydon).

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod GTIN, numer EU	Zypsila 20 mg, 60 kaps., GTIN 05909990681303 Zypsila 20 mg, 56 kaps., GTIN 05909990681297 Zypsila 20 mg, 30 kaps., GTIN 05909990681280 Zypsila 20 mg, 90 kaps., GTIN 05909990681341 Zypsila 20 mg, 28 kaps., GTIN 05909990681273 Zypsila 60 mg, 28 kaps., GTIN 05909990681143 Zypsila 60 mg, 90 kaps., GTIN 05909990681181 Zypsila 60 mg, 60 kaps., GTIN 05909990681174 Zypsila 60 mg, 56 kaps., GTIN 05909990681167 Zypsila 60 mg, 30 kaps., GTIN 05909990681150 Zypsila 80 mg, 28 kaps., GTIN 05909990681198 Zypsila 80 mg, 60 kaps., GTIN 05909990681235 Zypsila 80 mg, 90 kaps., GTIN 05909990681242 Zypsila 80 mg, 56 kaps., GTIN 05909990681228 Zypsila 80 mg, 30 kaps., GTIN 05909990681204 Zypsila 40 mg, 60 kaps., GTIN 05909990681389 Zypsila 40 mg, 28 kaps., GTIN 05909990681358 Zypsila 40 mg, 56 kaps., GTIN 05909990681372 Zypsila 40 mg, 90 kaps., GTIN 05909990681396 Zypsila 40 mg, 30 kaps., GTIN 05909990681365
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, pochodne indolu, kod ATC: N05AE04
Substancja czynna	zyprazydon

Dawkowanie	<p>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.</p> <p>Bardzo ważne, by nie przekraczać maksymalnej dawki, gdyż profil bezpieczeństwa powyżej 160 mg/dobę nie został potwierdzony, a przyjmowanie zyprazydonu wiąże się z proporcjonalnym do dawki wydłużeniem odstępu QT.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejsze skuteczne dawki zyprazydonu; w wielu przypadkach dawka 20 mg dwa razy na dobę może okazać się wystarczająca.</p>
Droga podania	Zyprazydon należy przyjmować z posiłkiem, doustnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Zyprazydon wykazuje duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotoninerdycznych typu 2A (5HT2A). 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 40 mg blokada receptorów była większa niż 80% dla receptorów serotoninerdycznych typu 2A i większa niż 50% dla receptorów typu 2 (D2), przy użyciu tomografii pozytronowej emisyjnej (PET). Zyprazydon 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. Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i norepinefryny oraz do receptorów histaminowych typu H(1) i receptorów typu alfa(1). Nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych typu M(1).</p> <p>Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotoninerdycznych 5HT2A, jak i receptorów dopaminergicznych D2. Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo spowodowane skojarzeniem powyższych aktywności antagonistycznych.</p> <p>Zyprazydon jest również silnym antagonistą receptorów 5HT2C i 5HT1D oraz receptora 5HT1A oraz czynnikiem hamującym wychwyt zwrotny serotoniny i norepinefryny w synapsach.</p>

4.3.11.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Zypsila.

Tab. 49. Status rejestracyjny leku Zypsila (zyprazydon).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2009 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013 r.</p>
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	<p>Zyprazydon stosowany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych.</p> <p>Zyprazydon stosowany jest w leczeniu maniakalnych i mieszanych epizodów o umiarkowanej ciężkości w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (skuteczność produktu leczniczego w zapobieganiu nawrotom epizodów choroby dwubiegunowej nie została ustalona).</p>
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.3.11.2 Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną 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 przeciwarrytmicznymi z grupy IA i III,
- jednoczesne leczenie lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak: leki przeciwarrytmiczne z grupy IA i III, trójtlenek arsenu, halofantryna, octan lewometadylu, mesorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatifloksacyna, moksyfloksacyna, metylosulfonian dolasetronu, meflokina, sertindol, cyzapryd.

4.3.11.3 Przedawkowanie

Istnieje niewiele informacji na temat przedawkowania zyprazydonu. Największa potwierdzona jednorazowo przyjęta dawka zyprazydonu wynosiła 12 800 mg. W przypadku tym wystąpiły objawy zespołu pozapiramidowego i odstępu QT 446 ms (bez następstw sercowych). Najczęstsze obserwowane objawy przedawkowania to zespół pozapiramidowy, senność, drżenie i niepokój.

Możliwość obniżenia świadomości, napadów drgawkowych lub reakcji dystonicznych głowy i szyi po przedawkowaniu produktu leczniczego może stwarzać ryzyko aspiracji ciała obcego z wywołaniem wymiotów. W takiej sytuacji należy natychmiast podjąć monitorowanie układu krążenia i ciągłe monitorowanie EKG, aby wykryć ewentualne arytmie. Nie istnieje swoiste antidotum przeciw zatruciu zyprazydonem.

4.3.11.4 Działania niepożądane

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

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zaobserwowane w badaniach kontrolowanych dotyczących schizofrenii i epizodu manii w zaburzeniu dwubiegunowym.

Działania niepożądane sklasyfikowano w zależności od częstości ich występowania w następujących kategoriach: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane wymienione poniżej mogą być również związane z chorobą podstawową i / lub przyjmowaniem dodatkowych leków.

Tab. 50. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania zyprazydonu.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Limfopenia, zwiększenie liczby eozynofili
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Zwiększone łaknienie
Rzadko	Hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsenna
Często	Mania, pobudzenie, niepokój ruchowy
Niezbyt często	Napady paniki, koszmary senne, nerwowość, objawy depresyjne, zmniejszone libido
Rzadko	Hipomania, spowolnienie umysłowe, anorgazmia, spływanie afektu
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność, ból głowy
Często	Dystonia, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm, dyskinezy późne, dyskinezy, wzmożone napięcie mięśni, akatyzja, drżenie, zawroty głowy, sedacja
Niezbyt często	Omdlenie, napady pierwotnie uogólnione, ataksja, akinezja, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia chodu, ślinienie się, parestezja, niedoczułica, zaburzenia mowy, zaburzenia koncentracji, nadmierna potrzeba snu, letarg
Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, opadanie twarzy, niedowład
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie, zaburzenie widzenia
Niezbyt często	Napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją galek ocznych, światłowstręt, suchość błony śluzowej oczu
Rzadko	Niedowidzenie, świąd oka
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum uszny, ból ucha
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia
Niezbyt często	Kołatanie serca
Rzadko	<i>Torsade de pointes</i>

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Rzadko	Nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, wahania ciśnienia tętniczego
Częstość nieznana	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Uczucie ucisku w gardle, duszność, ból gardła
Rzadko	Skurcz krtani, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty, biegunka, nudności, zaparcia, nadmierne wydzielanie śliny, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność
Niezbyt często	Dysfagia, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dyskomfort w obrębie przewodu pokarmowego, obrzęk języka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów
Rzadko	Luźne stolce
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzik, łysienie
Rzadko	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), łuszczyca, obrzęk naczynio-ruchowy, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Sztwywność mięśni
Niezbyt często	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, skurcz mięśni, ból kończyn, sztywność stawów
Rzadko	Szczękościsk
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	Zatrzymanie moczu, mimowolne oddawanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Rzadko	Noworodkowy zespół odstawienny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia seksualne u mężczyzn
Niezbyt często	Mlekotok, ginekomastia, brak miesiączki
Rzadko	Priapizm, wzmożone erekcje, zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka, ból, astenia, zmęczenie
Niezbyt często	Dyskomfort w klatce piersiowej, pragnienie
Rzadko	Uczucie gorąca

Częstość	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT widoczne w EKG, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych leczenia zyprazydonem schizofrenii i epizodów manii w zaburzeniach dwubiegunowych występowanie napadów toniczno-klonicznych oraz niedociśnienia było niezbyt częste; występowały u mniej niż 1% pacjentów leczonych zyprazydonem.

Zyprazydon powoduje łagodne do umiarkowanego wydłużenie odstępu QT, proporcjonalne do wielkości dawki. W badaniach klinicznych leczenia schizofrenii obserwowano zwiększenie z 30 do 60 ms w 12,3% (976/7941) zapisów EKG u pacjentów leczonych zyprazydonem i w 7,5% (73/975) zapisów EKG u pacjentów leczonych placebo. Wydłużenie o >60 ms obserwowano w 1,6% (128/7941) i 1,2% (12/975) zapisów EKG, odpowiednio, u pacjentów leczonych zyprazydonem i placebo. Wystąpiły 3 incydenty wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms na 3266 (0,1%) pacjentów leczonych zyprazydonem i 1 incydent na 538 (0,2%) pacjentów leczonych placebo. Porównywalne rezultaty uzyskano w badaniach klinicznych leczenia manii dwubiegunowej.

W badaniach klinicznych długoterminowego podtrzymującego leczenia schizofrenii, stężenia prolaktyny u pacjentów leczonych zyprazydonem bywały zwiększone, ale u większości pacjentów wracały do normy bez przerywania leczenia. Ponadto, możliwe objawy kliniczne (np. ginekomastia i powiększenie się piersi) były rzadkie.

Dzieci i młodzież z chorobą afektywną dwubiegunową oraz młodzież ze schizofrenią

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (w wieku 10-17 lat) do najczęstszych działań niepożądanych (zgłaszane z częstością >10%) należały nadmierne uspokojenie (sedacja), senność, ból głowy, zmęczenie, nudności oraz zawroty głowy. W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów ze schizofrenią (w wieku 13-17 lat) do najczęstszych działań niepożądanych (zgłaszane z częstością >10%) należały senność i objawy pozapiramidowe. Częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych w tej populacji pacjentów były na ogół podobne do tych stwierdzonych u dorosłych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową lub schizofrenią, leczonych zyprazydonem.

Podawanie zyprazydonu w grupie pediatrycznej z chorobą afektywną dwubiegunową lub schizofrenią, związane było z łagodnym do umiarkowanego, zależnym od dawki, wydłużeniem odstępu QT, które obserwowane było również w badaniach w populacji dorosłej. W badaniach klinicznych w grupie pediatrycznej z chorobą afektywną dwubiegunową nie stwierdzono przypadków napadów drgawek tonicznych ani niedociśnienia.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Według wytycznych EMA 2012, dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii, skuteczność leku musi być mierzona za pomocą standardowych, miarodajnych i zwalidowanych skal pomiarowych. W niektórych przypadkach odpowiednie mogą być alternatywne narzędzia oceny, jednak wybór tych narzędzi powinien być w pełni uzasadniony w oparciu o standardowe kryteria jakości testów.

Podstawową miarą skuteczności powinna być złożona ocena objawów schizofrenii. Skalami pomiarowymi stosowanymi w celu przeprowadzenia takiej oceny są PANSS (skala objawów pozytywnych i negatywnych, ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) oraz BPRS (skala krótkiej oceny psychiatrycznej, ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*), powszechnie uznawane za wiarygodne i sprawdzone. Zachęca się jednak również do korzystania z innych wiarygodnych, niedawno opracowanych instrumentów, pod warunkiem, że istnieje możliwość odniesienia wyników do dobrze znanych instrumentów PANSS i BPRS.

W analizie należy uwzględnić drugorzędowe miary skuteczności w celu oceny wpływu badanego produktu na pozostałe aspekty choroby. Dodatkowo, należy przedstawić wyniki dotyczące ogólnego wrażenia klinicznego (CGI) – zarówno nasilenia choroby (Clinical Global Impression - Severity, CGI-S), jak i poprawy choroby (ang. *Clinical Global Impression - Improvement*, CGI-I). Zastosowanie specjalnie zaprojektowanych skal jest szczególnie istotne w przypadku oceny objawów negatywnych. Starsze skale, takie jak BPRS, kładą niewielki nacisk na objawy negatywne i nie są odpowiednimi narzędziami do tego celu.

Zgodnie z wytycznymi EMA 2012 i AOTMiT 2016 w analizie klinicznej zaplanowano ocenę następujących istotnych klinicznie punktów końcowych w leczeniu schizofrenii dotyczących skuteczności leków:

- zmiana wyniku skali PANSS,
- zmiana wyniku skali BPRS,
- zmiana wyniku skali CGI (w tym CGI-S i CGI-I),
- zmiana wyniku innych zastosowanych w badaniu skal,
- redukcja objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych, poznawczych, itp.;
- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość nawrotów,
- częstość hospitalizacji,
- czas trwania remisji,
- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.

Opisy poszczególnych skal wykorzystywanych w celu oceny stanu pacjenta zamieszczono w Aneksie 2.

W analizie klinicznej uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia;
- zgony.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Mając na uwadze znaczną liczbę komparatorów oraz ich obecność na rynku od wielu lat zdecydowano, że do części głównej analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, tj. w latach 2019-2024. Ponadto, uzupełniająco zostaną włączone randomizowane kontrolowane badania kliniczne i badania efektywności praktycznej bezpośrednio porównujące kariprazynę z co najmniej jednym komparatorem.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 51. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
Interwencja (I)	Kariprazyna (Reagila®, KAR) stosowana zgodnie z ChPL.
Komparator (C)	Komparatory: <ul style="list-style-type: none"> • amisulprzyd (AMI), • aripiprazol (ARY), • brekspiprazol (BRE), • klozapina (KLO), • lurazydon (LUR), • olanzapina (OLA), • kwetiapina (KWE), • rysperydon (RYS), • sertyndol (SER), • sulpiryd (SUL), • zyprazydon (ZYP), stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku skali PANSS, • zmiana wyniku skali BPRS, • zmiana wyniku skali CGI-S i CGI-I, • zmiana wyniku innych zastosowanych w badaniu skal, • redukcja objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych, poznawczych, itp.; • jakość życia, • odpowiedź na leczenie, • częstość nawrotów, • częstość hospitalizacji, • czas trwania remisji, • przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • przerwanie leczenia, • zgony.

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	Opracowania wtórne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024) oraz badania RCT i RWE bezpośrednio porównujące kariprazynę z dowolnym komparatorem.

BPRS - skala krótkiej oceny psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. *Clinical Global Impression - Improvement*); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression - Severity*); PANSS - Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*); RCT - randomizowane kontrolowane badania kliniczne; RWE - badania efektywności praktycznej.

Aneks 1. Leki refundowane w leczeniu schizofrenii

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie leki stosowane w leczeniu schizofrenii obecne w aktualnym wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ).

Tab. 52. Leki refundowane w leczeniu schizofrenii (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Leki II generacji										
Amisulpridum	Amipryd, tabl., 100 mg	30 szt.	05909991412876	21,60	23,33	24,73	31,80	29,92	ryczałt	5,08
Amisulpridum	Amipryd, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991412883	43,20	46,66	49,45	59,75	59,75	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Amipryd, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991412906	86,40	93,31	98,91	113,21	113,21	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Amisan, tabl., 200 mg	30 szt.	05909990762965	40,75	44,01	46,66	56,96	56,96	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Amisan, tabl., 200 mg	60 szt.	05909990762972	86,70	93,64	99,25	113,55	113,55	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Amisan, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909990762996	86,60	93,53	99,14	113,44	113,44	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Amisan, tabl., 50 mg	60 szt.	05909990762880	21,90	23,65	25,07	32,14	29,92	ryczałt	5,42
Amisulpridum	ApoSuprid, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991348557	43,27	46,73	49,54	59,84	59,84	ryczałt	3,20
Amisulpridum	ApoSuprid, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991348649	86,54	93,46	99,07	113,37	113,37	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Masultab, tabl., 200 mg	30 szt.	09008732013207	42,00	45,36	48,08	58,38	58,38	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Masultab, tabl., 400 mg	30 szt.	09008732013214	84,00	90,72	96,16	110,46	110,46	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Solian, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990840816	22,00	23,76	25,19	32,26	29,92	ryczałt	5,54
Amisulpridum	Solian, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05909990840915	43,95	47,47	50,32	60,62	59,84	ryczałt	3,98
Amisulpridum	Solian, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991466114	83,90	90,61	96,04	110,34	110,34	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Solian, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991471248	83,90	90,61	96,04	110,34	110,34	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Solian, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991452261	84,00	90,72	96,16	110,46	110,46	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Solian, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909990841011	87,90	94,93	100,62	114,92	114,92	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Symamis, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991410773	43,20	46,66	49,45	59,75	59,75	ryczałt	3,20
Amisulpridum	Symamis, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991410803	86,40	93,31	98,91	113,21	113,21	ryczałt	3,20
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 10 mg	56 szt.	05038256002573	103,89	112,20	118,93	134,39	134,11	ryczałt	4,26
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05901878600888	62,98	68,02	72,10	86,03	86,03	ryczałt	3,20
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05903792743528	63,00	68,04	72,12	86,05	86,05	ryczałt	3,20
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990002306	80,02	86,42	91,61	105,54	100,58	ryczałt	8,16
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05901878600895	125,96	136,04	144,20	162,19	162,19	ryczałt	5,97
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05903792743535	126,00	136,08	144,24	162,23	162,23	ryczałt	5,97
Aripiprazolum	Abilify, tabletki, 15 mg	56 szt.	05909990002337	160,00	172,80	183,17	201,16	201,16	ryczałt	5,97
Aripiprazolum	Abilify, tabletki, 30 mg	56 szt.	05909990002382	320,11	345,72	366,47	389,49	389,49	ryczałt	11,95

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Aripiprazolum	Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	1 fiol. proszku + fiol. rozp.	05702157142200	785,70	848,56	899,47	935,21	935,21	bezpłatny do limitu	0,00
Aripiprazolum	Apiprax, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991279691	75,30	81,32	86,21	100,14	100,14	ryczałt	3,20
Aripiprazolum	Apra, tabl., 10 mg	28 szt.	05906414001068	57,00	61,56	65,25	76,71	67,05	ryczałt	12,86
Aripiprazolum	Apra, tabl., 10 mg	56 szt.	05906414001730	114,00	123,12	130,51	145,97	134,11	ryczałt	15,84
Aripiprazolum	Apra, tabl., 10 mg	84 szt.	05906414001747	170,15	183,76	194,79	212,78	201,16	ryczałt	17,59
Aripiprazolum	Apra, tabl., 15 mg	28 szt.	05906414001075	83,80	90,50	95,94	109,87	100,58	ryczałt	12,49
Aripiprazolum	Apra, tabl., 15 mg	56 szt.	05906414001754	160,06	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Aripiprazolum	Apra, tabl., 15 mg	84 szt.	05906414001761	253,50	273,78	290,21	310,72	301,74	ryczałt	17,94
Aripiprazolum	Apra, tabl., 30 mg	28 szt.	05906414001082	162,76	175,78	186,33	204,32	201,16	ryczałt	9,13
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05906414001020	57,00	61,56	65,25	76,71	67,05	ryczałt	12,86
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05906414001648	114,00	123,12	130,51	145,97	134,11	ryczałt	15,84
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414001655	170,15	183,76	194,79	212,78	201,16	ryczałt	17,59
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05906414001037	83,80	90,50	95,94	109,87	100,58	ryczałt	12,49
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05906414001662	160,06	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414001679	253,50	273,78	290,21	310,72	301,74	ryczałt	17,94
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 30 mg	28 szt.	05906414001044	162,76	175,78	186,33	204,32	201,16	ryczałt	9,13
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 10 mg	56 szt.	05907529463284	103,89	112,20	118,93	134,39	134,11	ryczałt	3,62
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 15 mg	28 szt.	05907529463314	76,04	82,12	87,05	100,98	100,58	ryczałt	3,06
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 15 mg	56 szt.	05907529463338	160,06	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	5,13
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 30 mg	56 szt.	05907529463383	331,13	357,62	379,08	402,10	402,10	ryczałt	10,16
Aripiprazolum	Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991251475	76,04	82,12	87,05	100,98	100,58	ryczałt	3,60
Aripiprazolum	Aricogan, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991265526	72,50	78,30	83,00	96,93	96,93	ryczałt	3,20
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991232733	50,50	54,54	57,81	69,27	67,05	ryczałt	5,42
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991232832	80,50	86,94	92,16	106,09	100,58	ryczałt	8,71
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991232849	86,40	93,31	98,91	113,17	107,76	ryczałt	8,61
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991232856	160,06	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	60 szt.	05909991232863	145,00	156,60	166,00	184,35	184,35	ryczałt	6,40
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	90 szt.	05909991232887	263,92	285,03	302,14	323,19	323,19	ryczałt	9,60
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991232931	160,06	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Aripiprazolum	Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	30 szt.	05901720140241	89,00	96,12	101,89	116,15	107,76	ryczałt	11,59

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Aripiprazolum	Aripiprazole Aurovitas, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991339951	92,74	100,16	106,16	120,09	100,58	ryczałt	22,71
Aripiprazolum	Aripiprazole Aurovitas, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt. (w blisterach perforowanych)	05909991270223	92,74	100,16	106,16	120,09	100,58	ryczałt	22,71
Aripiprazolum	Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991263850	64,40	69,55	73,72	87,65	87,65	ryczałt	3,20
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	28 szt.	05907626705690	64,00	69,12	73,27	84,73	67,05	ryczałt	20,88
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	56 szt.	05907626705713	129,00	139,32	147,68	163,14	134,11	ryczałt	33,01
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	28 szt.	05907626705836	97,75	105,57	111,91	125,84	100,58	ryczałt	28,46
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	56 szt.	05907626705850	196,75	212,49	225,24	243,23	201,16	ryczałt	48,04
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991404659	48,90	52,81	55,98	67,44	67,05	ryczałt	3,59
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991404666	97,80	105,62	111,96	127,42	127,42	ryczałt	3,98
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991404673	73,36	79,23	83,98	97,91	97,91	ryczałt	3,20
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991404680	146,72	158,46	167,96	185,95	185,95	ryczałt	5,97
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991404710	146,72	158,46	167,96	185,95	185,95	ryczałt	5,97
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 30 mg	56 szt.	05909991404727	293,44	316,92	335,93	358,95	358,95	ryczałt	11,95
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991404635	24,45	26,41	27,99	35,92	33,53	ryczałt	5,59
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991404642	48,90	52,81	55,98	67,44	67,05	ryczałt	3,59
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991205225	63,30	68,36	72,47	83,93	67,05	ryczałt	20,08
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991205256	126,59	136,72	144,93	160,39	134,11	ryczałt	30,26
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991205324	94,94	102,54	108,69	122,62	100,58	ryczałt	25,24
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991205355	189,89	205,08	217,38	235,37	201,16	ryczałt	40,18
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991205423	178,00	192,24	203,77	221,76	201,16	ryczałt	26,57
Aripiprazolum	Asduter, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991229696	51,94	56,10	59,46	70,92	67,05	ryczałt	7,07
Aripiprazolum	Asduter, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229733	76,04	82,12	87,05	100,98	100,58	ryczałt	3,60
Aripiprazolum	Explemed, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991236946	80,60	87,05	92,28	106,21	100,58	ryczałt	8,83
Aripiprazolum	Explemed, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991236953	160,06	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Brexpiprazolum	Rxulti, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	05038256002863	255,00	275,40	291,92	312,90	312,90	bezpłatny do limitu	0,00
Brexpiprazolum	Rxulti, tabl. powl., 2 mg	28 szt.	05038256002870	255,00	275,40	291,92	312,90	312,90	bezpłatny do limitu	0,00
Brexpiprazolum	Rxulti, tabl. powl., 3 mg	28 szt.	05038256002887	255,00	275,40	291,92	312,90	312,90	bezpłatny do limitu	0,00
Brexpiprazolum	Rxulti, tabl. powl., 4 mg	28 szt.	05038256002894	255,00	275,40	291,92	312,90	312,90	bezpłatny do limitu	0,00
Cariprazinum	Reagila, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	05909991337056	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00
Cariprazinum	Reagila, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	05909991337155	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00
Cariprazinum	Reagila, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	05909991337230	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Clozapinum	Clopizam, tabl., 100 mg	100 szt.	05909991327736	35,00	37,80	40,07	47,93	42,13	bezpłatny do limitu	5,80
Clozapinum	Clopizam, tabl., 100 mg	50 szt.	05909991327705	17,92	19,35	20,52	25,63	21,07	bezpłatny do limitu	4,56
Clozapinum	Clopizam, tabl., 25 mg	50 szt.	05909991327606	4,48	4,84	5,38	7,04	5,27	bezpłatny do limitu	1,77
Clozapinum	Klozapol, tabl., 100 mg	50 szt.	05909990139521	23,00	24,84	26,33	31,44	21,07	bezpłatny do limitu	10,37
Clozapinum	Klozapol, tabl., 25 mg	50 szt.	05909990139422	6,50	7,02	7,56	9,22	5,27	bezpłatny do limitu	3,95
Clozapinum	Symcloza, tabl., 100 mg	50 szt.	05909991373443	17,48	18,88	20,01	25,12	21,07	bezpłatny do limitu	4,05
Clozapinum	Symcloza, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991373467	34,96	37,76	40,02	47,88	42,13	bezpłatny do limitu	5,75
Clozapinum	Symcloza, tabl., 25 mg	50 szt.	05909991373382	4,37	4,72	5,26	6,92	5,27	bezpłatny do limitu	1,65
Lurasidonum	Latuda, tabl. powł., 18.5 mg	28 szt.	05909991108670	185,17	199,98	211,98	230,76	230,76	bezpłatny do limitu	0,00
Lurasidonum	Latuda, tabl. powł., 37 mg	28 szt.	05909991108762	185,17	199,98	211,98	230,76	230,76	bezpłatny do limitu	0,00
Lurasidonum	Latuda, tabl. powł., 74 mg	28 szt.	05909991108878	185,17	199,98	211,98	230,76	230,76	bezpłatny do limitu	0,00
Olanzapina	Olanzin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991369781	52,00	56,16	59,53	73,12	73,12	ryczałt	3,20
Olanzapina	Olanzin, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991369743	25,60	27,65	29,31	38,90	38,90	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Anzorin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990806799	52,00	56,16	59,53	72,80	72,80	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Anzorin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990806843	77,50	83,70	88,72	104,01	104,01	ryczałt	4,48
Olanzapinum	Anzorin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990806881	103,00	111,24	117,91	135,18	135,18	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Anzorin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990806751	26,00	28,08	29,76	39,05	39,05	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991480592	66,80	72,14	76,47	89,74	89,74	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991461294	67,20	72,58	76,93	90,20	90,20	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990824106	70,00	75,60	80,14	93,41	91,86	ryczałt	4,75
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909991480622	133,60	144,29	152,95	170,22	170,22	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909991461300	134,40	145,15	153,86	171,13	171,13	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909990827343	138,80	149,90	158,90	176,17	176,17	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990824076	35,00	37,80	40,07	49,36	45,93	ryczałt	6,63
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991095666	69,40	74,95	79,44	92,71	91,86	ryczałt	4,05
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990697649	58,60	63,29	67,09	80,36	80,36	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909991136475	58,60	63,29	67,09	80,36	80,36	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991136499	79,80	86,18	91,36	106,65	106,65	ryczałt	4,48
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909991136512	106,40	114,91	121,80	139,07	139,07	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990697526	29,30	31,64	33,54	42,83	42,83	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909991136451	29,30	31,64	33,54	42,83	42,83	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapine +pharma, tabl., 10 mg	30 szt.	05901720140074	68,00	73,44	77,85	91,44	91,44	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapine +pharma, tabl., 5 mg	30 szt.	05901720140067	34,00	36,72	38,92	48,51	48,51	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990793365	70,26	75,88	80,44	93,71	91,86	ryczałt	5,05
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990793389	70,26	75,88	80,44	93,71	91,86	ryczałt	5,05
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	98 szt.	05909991230616	241,00	260,28	275,90	296,47	296,47	ryczałt	10,45
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	05909991230593	251,50	271,62	287,92	308,49	308,49	ryczałt	10,45
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990793402	137,73	148,75	157,67	174,94	174,94	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990793341	33,58	36,27	38,44	47,73	45,93	ryczałt	5,00
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	98 szt.	05909991230609	120,50	130,14	137,95	154,23	154,23	ryczałt	5,23
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	98 szt.	05909991230586	125,00	135,00	143,10	159,38	159,38	ryczałt	5,23
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990865956	37,90	40,93	43,38	56,65	56,65	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990866021	56,85	61,40	65,08	80,37	80,37	ryczałt	4,48
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990865901	18,95	20,47	21,70	30,99	30,99	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990763467	72,80	78,62	83,34	96,61	91,86	ryczałt	7,95
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990763481	109,20	117,94	125,01	140,30	137,79	ryczałt	6,99
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990763498	145,60	157,25	166,69	183,96	183,72	ryczałt	6,21
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990763443	36,40	39,31	41,67	50,96	45,93	ryczałt	8,23
Olanzapinum	Olanzapine Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05901878600451	55,95	60,43	64,05	77,32	77,32	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzapine Mylan, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	05902020926870	184,00	198,72	210,64	231,21	231,21	ryczałt	10,45
Olanzapinum	Olanzaran, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990766901	58,00	62,64	66,40	79,67	79,67	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Olanzapinum	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990767052	58,00	62,64	66,40	79,67	79,67	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzaran, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990766895	26,60	28,73	30,46	39,75	39,75	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990637218	67,32	72,71	77,07	90,34	90,34	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990637126	31,68	34,21	36,27	45,56	45,56	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olaxax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990782246	61,60	66,53	70,52	83,79	83,79	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olaxax, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990782239	30,80	33,26	35,26	44,55	44,55	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990782260	61,60	66,53	70,52	83,79	83,79	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	05909991094539	92,40	99,79	105,78	121,07	121,07	ryczałt	4,48
Olanzapinum	Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990925186	123,20	133,06	141,04	158,31	158,31	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990782253	30,80	33,26	35,26	44,55	44,55	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olpinat, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990781805	64,00	69,12	73,27	86,54	86,54	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olpinat, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781782	31,00	33,48	35,49	44,78	44,78	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	112 szt.	05909991231910	286,72	309,66	328,23	349,89	349,89	ryczałt	11,95
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	120 szt.	05909991144265	274,20	296,14	313,90	336,18	336,18	ryczałt	12,80
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990335367	69,16	74,69	79,17	92,44	91,86	ryczałt	3,78
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990422241	74,10	80,03	84,83	98,42	98,42	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909990335374	145,40	157,03	166,45	183,72	183,72	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909990422258	155,40	167,83	177,90	195,52	195,52	ryczałt	6,40
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909991066000	233,10	251,75	266,86	286,81	286,81	ryczałt	9,60
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	112 szt.	05909991231927	143,36	154,83	164,12	181,39	181,39	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	120 szt.	05909991144258	137,10	148,07	156,96	174,58	174,58	ryczałt	6,40
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990335343	36,01	38,89	41,22	50,51	45,93	ryczałt	7,78
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990422265	38,85	41,96	44,47	54,06	49,21	ryczałt	8,05
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909990335350	72,70	78,52	83,22	96,49	91,86	ryczałt	7,83
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990422272	77,70	83,92	88,95	102,54	98,42	ryczałt	7,32
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991065942	116,55	125,87	133,42	149,13	147,63	ryczałt	6,30
Olanzapinum	Ranofren, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990640287	75,32	81,35	86,23	99,50	91,86	ryczałt	9,76
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991444570	40,90	44,17	46,82	60,09	60,09	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05903792743061	45,40	49,03	51,97	65,24	65,24	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05901878600123	55,00	59,40	62,96	76,23	76,23	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990069866	68,28	73,74	78,17	91,44	91,44	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991081911	68,28	73,74	78,17	91,44	91,44	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	05909990069897	178,49	192,77	204,34	222,73	222,73	ryczałt	7,47
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 10 mg	70 szt.	05909990069361	178,49	192,77	204,34	222,73	222,73	ryczałt	7,47

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990069958	102,43	110,62	117,27	132,56	132,56	ryczałt	4,48
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	70 szt.	05909990069989	267,74	289,16	306,50	327,61	327,61	ryczałt	11,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990070008	136,57	147,50	156,34	173,61	173,61	ryczałt	5,97
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	70 szt.	05909990070046	356,99	385,55	408,68	432,52	432,52	ryczałt	14,93
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 5 mg	28 szt.	05901878600826	22,68	24,49	25,96	35,25	35,25	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 5 mg	28 szt.	05903792743078	22,70	24,52	25,98	35,27	35,27	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990069705	34,14	36,87	39,09	48,38	45,93	ryczałt	5,65
Olanzapinum	Zalasta, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991081812	34,14	36,87	39,09	48,38	45,93	ryczałt	5,65
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 5 mg	70 szt.	05909990069293	89,25	96,39	102,18	116,48	114,82	ryczałt	5,39
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	05909990069750	89,25	96,39	102,18	116,48	114,82	ryczałt	5,39
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	120 szt.	05906414000610	312,48	337,48	357,73	380,01	380,01	ryczałt	11,52
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990917013	80,70	87,16	92,38	105,97	98,42	ryczałt	9,68
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	05909991064716	80,70	87,16	92,38	105,97	98,42	ryczałt	9,68
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909991191184	242,10	261,47	277,16	297,11	295,26	ryczałt	10,31
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05906414002737	117,15	126,52	134,11	149,82	147,63	ryczałt	6,29
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	05906414002744	351,45	379,57	402,34	425,79	425,79	ryczałt	12,96
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05906414002751	156,20	168,70	178,82	196,44	196,44	ryczałt	5,76
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05906414002768	468,60	506,09	536,46	563,41	563,41	ryczałt	17,28
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	120 szt.	05906414000603	156,24	168,74	178,86	196,48	196,48	ryczałt	5,76
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909991064518	37,03	39,99	42,39	51,98	49,21	ryczałt	5,37
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990916917	40,35	43,58	46,19	55,78	49,21	ryczałt	8,79
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991191177	121,05	130,73	138,57	154,28	147,63	ryczałt	10,31
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 7.5 mg	30 szt.	05909991064617	55,55	59,99	63,59	75,30	73,82	ryczałt	4,21
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	112 szt.	05906414000696	291,65	314,98	333,88	355,54	355,54	ryczałt	10,76
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990775682	74,75	80,73	85,58	98,85	91,86	ryczałt	9,17
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414000665	219,97	237,57	251,82	271,30	271,30	ryczałt	8,06
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	112 szt.	05906414000702	437,47	472,47	500,82	526,83	526,83	ryczałt	16,13
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990775712	112,13	121,10	128,37	143,66	137,79	ryczałt	9,32
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414000672	329,96	356,36	377,74	400,49	400,49	ryczałt	12,10

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	112 szt.	05906414000719	583,30	629,96	667,76	698,13	698,13	ryczałt	21,50
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990775729	149,51	161,47	171,16	188,43	183,72	ryczałt	9,61
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	84 szt.	05906414000689	439,94	475,14	503,65	529,66	529,66	ryczałt	16,13
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	112 szt.	05906414000658	145,82	157,49	166,94	184,21	183,72	ryczałt	5,81
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990775675	37,37	40,36	42,78	52,07	45,93	ryczałt	8,41
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	84 szt.	05906414000641	109,98	118,78	125,91	141,20	137,79	ryczałt	7,10
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991097011	73,17	79,02	83,76	97,35	97,35	ryczałt	2,88
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05903060609709	229,49	247,85	262,72	282,67	282,67	ryczałt	8,64
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05909990849581	117,90	127,33	134,97	150,68	147,63	ryczałt	7,07
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	05903060609716	346,95	374,71	397,19	420,64	420,64	ryczałt	12,96
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990849635	162,00	174,96	185,46	203,08	196,84	ryczałt	11,38
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05903060609723	466,20	503,50	533,70	560,65	560,65	ryczałt	17,28
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991096816	36,29	39,19	41,55	51,14	49,21	ryczałt	4,62
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05903060609693	112,21	121,19	128,46	144,17	144,17	ryczałt	4,32
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990892129	71,96	77,72	82,38	95,65	91,86	ryczałt	6,29
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05909990892143	145,60	157,25	166,69	183,96	183,72	ryczałt	5,59
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990892150	110,88	119,75	126,93	142,22	137,79	ryczałt	8,02
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05909990892174	222,60	240,41	254,84	274,32	274,32	ryczałt	8,06
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990892303	149,52	161,48	171,17	188,44	183,72	ryczałt	9,62
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	56 szt.	05909990892341	299,04	322,96	342,34	364,00	364,00	ryczałt	10,76
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990892082	34,16	36,89	39,11	48,40	45,93	ryczałt	5,10
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	56 szt.	05909990892105	71,12	76,81	81,42	94,69	91,86	ryczałt	5,43
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990914647	58,25	62,91	66,69	79,96	79,96	ryczałt	3,20
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990914661	112,00	120,96	128,22	145,49	145,49	ryczałt	5,97

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990914630	28,80	31,10	32,97	42,26	42,26	ryczałt	3,20
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + 1 strzykawka + 3 igły	05909990686803	506,00	546,48	579,27	608,25	607,13	ryczałt	4,32
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + 1 strzykawka + 3 igły	05909990686827	727,57	785,78	832,92	867,33	867,33	ryczałt	3,20
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + 1 strzykawka + 3 igły	05909990686834	982,26	1060,84	1124,50	1164,74	1164,74	ryczałt	4,32
Paliperidonum	Egoropal, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05995327188713	402,00	434,16	460,21	485,50	485,50	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Egoropal, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05995327188720	609,60	658,37	697,87	729,08	729,08	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Egoropal, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05995327188706	299,46	323,42	342,82	365,03	365,03	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Palifren Long, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05900411009065	402,00	434,16	460,21	485,50	485,50	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Palifren Long, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05900411009058	609,60	658,37	697,87	729,08	729,08	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Palifren Long, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05900411009089	196,00	211,68	224,38	243,50	243,50	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Palifren Long, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05900411009072	299,46	323,42	342,82	365,03	365,03	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Paliperidone Teva, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 amp.-strz. 1 ml	05909991475468	402,00	434,16	460,21	485,50	485,50	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Paliperidone Teva, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	1 amp.-strz. 1,5 ml	05909991475475	609,60	658,37	697,87	729,08	729,08	bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Paliperidone Teva, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	1 amp.-strz. 0,75 ml	05909991475420	299,46	323,42	342,82	365,03	365,03	bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg	1 amp.-strz. 1,315ml + 2 igły	05909991281465	1108,78	1197,48	1269,33	1310,68	1280,81	bezpłatny do limitu	29,87
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg	1 amp.-strz. 1,75ml + 2 igły	05909991281472	1475,56	1593,60	1689,22	1738,38	1704,50	bezpłatny do limitu	33,88
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg	1 amp.-strz. 2,625ml + 2 igły	05909991281489	2213,33	2390,40	2533,82	2598,69	2556,75	bezpłatny do limitu	41,94
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861194	470,00	507,60	538,06	563,35	487,00	bezpłatny do limitu	76,35
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861200	715,95	773,23	819,62	850,83	730,50	bezpłatny do limitu	120,33
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861187	352,47	380,67	403,51	425,72	365,25	bezpłatny do limitu	60,47
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	05909990910762	37,00	39,96	42,36	51,72	44,41	ryczałt	10,51
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 200 mg	60 tabl.	05909990910779	74,00	79,92	84,72	98,08	88,82	ryczałt	12,46
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	05909990897780	5,40	5,83	6,37	8,47	5,55	ryczałt	6,12
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990719853	30,50	32,94	34,92	44,28	44,28	ryczałt	3,20
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990720163	62,00	66,96	70,98	84,34	84,34	ryczałt	3,20
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990719389	5,10	5,51	6,05	8,15	5,55	ryczałt	5,80
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990720309	93,00	100,44	106,47	121,83	121,83	ryczałt	4,80
Quetiapinum	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991326319	63,00	68,04	72,12	85,48	85,48	ryczałt	3,20
Quetiapinum	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991326371	96,00	103,68	109,90	125,26	125,26	ryczałt	4,80
Quetiapinum	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991326432	130,00	140,40	148,82	166,18	166,18	ryczałt	6,40
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990806362	33,80	36,50	38,70	48,06	44,41	ryczałt	6,85
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990806386	67,60	73,01	77,39	90,75	88,82	ryczałt	5,13
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990806355	5,30	5,72	6,26	8,36	5,55	ryczałt	6,01
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990722365	32,75	35,37	37,50	46,86	44,41	ryczałt	5,65
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990722426	65,50	70,74	74,98	88,34	88,34	ryczałt	3,20
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990722327	98,25	106,11	112,48	127,84	127,84	ryczałt	4,80
Quetiapinum	Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990055562	35,64	38,49	40,80	50,16	44,41	ryczałt	8,95
Quetiapinum	Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990055593	70,29	75,91	80,47	93,83	88,82	ryczałt	8,21
Quetiapinum	Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990055531	5,40	5,83	6,37	8,47	5,55	ryczałt	6,12
Quetiapinum	Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990055630	105,14	113,55	120,37	135,73	133,22	ryczałt	7,31
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991219420	52,05	56,21	59,58	70,94	66,61	ryczałt	7,53
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219468	69,40	74,95	79,44	92,80	88,82	ryczałt	7,18
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219505	104,10	112,43	119,18	134,54	133,22	ryczałt	6,12

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991219543	138,80	149,90	158,90	176,26	176,26	ryczałt	6,40
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991219383	17,35	18,74	19,86	26,22	22,20	ryczałt	7,22
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 100 mg	100 szt.	05909990058785	59,10	63,83	67,66	79,69	74,01	ryczałt	8,88
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990058778	17,60	19,01	20,15	26,51	22,20	ryczałt	7,51
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 100 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990081233	36,70	39,64	42,01	51,37	44,41	ryczałt	10,16
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 200 mg	100 szt.	05909990058761	118,00	127,44	135,09	151,12	148,03	ryczałt	8,42
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05909990058754	34,70	37,48	39,72	49,08	44,41	ryczałt	7,87
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990081196	71,50	77,22	81,85	95,21	88,82	ryczałt	9,59
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 25 mg	100 szt.	05909990058808	18,50	19,98	21,18	26,70	18,50	ryczałt	11,40
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990779062	103,95	112,27	119,01	134,37	133,22	ryczałt	5,95
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990430857	39,40	42,55	45,10	54,46	44,41	ryczałt	13,25
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990430888	78,00	84,24	89,29	102,65	88,82	ryczałt	17,03
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990430840	5,50	5,94	6,48	8,58	5,55	ryczałt	6,23
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219901	69,20	74,74	79,22	92,58	88,82	ryczałt	6,96
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219963	103,80	112,10	118,83	134,19	133,22	ryczałt	5,77
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991220020	138,40	149,47	158,44	175,80	175,80	ryczałt	6,40
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	05909991219758	8,65	9,34	9,90	13,75	11,10	ryczałt	5,85
Quetiapinum	Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990074143	34,70	37,48	39,72	49,08	44,41	ryczałt	7,87
Quetiapinum	Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990074235	69,41	74,96	79,46	92,82	88,82	ryczałt	7,20
Quetiapinum	Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990074068	4,80	5,18	5,72	7,82	5,55	ryczałt	5,47
Quetiapinum	Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990074280	104,11	112,44	119,19	134,55	133,22	ryczałt	6,13
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991205591	51,75	55,89	59,25	70,61	66,61	ryczałt	7,20
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991205676	69,00	74,52	78,99	92,35	88,82	ryczałt	6,73
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991205737	103,50	111,78	118,49	133,85	133,22	ryczałt	5,43
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991380922	132,00	142,56	151,11	168,47	168,47	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991255367	17,30	18,68	19,81	26,17	22,20	ryczałt	7,17
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990688234	38,00	41,04	43,50	52,86	44,41	ryczałt	11,65
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909990688272	57,00	61,56	65,25	76,61	66,61	ryczałt	13,20
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990688296	76,00	82,08	87,00	100,36	88,82	ryczałt	14,74
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990688241	5,48	5,92	6,46	8,56	5,55	ryczałt	6,21
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990688265	114,00	123,12	130,51	145,87	133,22	ryczałt	17,45
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05906414000894	52,41	56,60	59,99	71,35	66,61	ryczałt	7,94
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909990965373	70,00	75,60	80,14	93,50	88,82	ryczałt	7,88
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909990965403	105,00	113,40	120,20	135,56	133,22	ryczałt	7,14
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909990965441	140,00	151,20	160,27	177,63	177,63	ryczałt	6,40
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990965335	8,65	9,34	9,90	13,75	11,10	ryczałt	5,85
Quetiapinum	Kwetina, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909991498870	34,00	36,72	38,92	48,28	44,41	ryczałt	7,07
Quetiapinum	Kwetina, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909991498887	68,00	73,44	77,85	91,21	88,82	ryczałt	5,59
Quetiapinum	Kwetina, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909991498856	4,33	4,68	5,22	7,32	5,55	ryczałt	4,97
Quetiapinum	Pinexet 100 mg, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990788590	36,99	39,95	42,35	51,71	44,41	ryczałt	9,45
Quetiapinum	Pinexet 200 mg, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990788651	72,99	78,83	83,56	96,92	88,82	ryczałt	10,17
Quetiapinum	Pinexet 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990788583	5,19	5,61	6,15	8,25	5,55	ryczałt	5,31
Quetiapinum	Pinexet 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990788675	109,09	117,82	124,89	140,25	133,22	ryczałt	10,65
Quetiapinum	Setinin, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990736393	34,33	37,08	39,30	48,66	44,41	ryczałt	7,45
Quetiapinum	Setinin, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990736461	68,67	74,16	78,61	91,97	88,82	ryczałt	6,35
Quetiapinum	Setinin, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990736492	103,00	111,24	117,91	133,27	133,22	ryczałt	4,85
Quetiapinum	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991087180	66,00	71,28	75,56	88,92	88,82	ryczałt	3,30
Quetiapinum	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991087258	99,00	106,92	113,34	128,70	128,70	ryczałt	4,80
Quetiapinum	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991087005	16,50	17,82	18,89	25,25	22,20	ryczałt	6,25
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990831258	5,95	6,43	6,97	9,32	7,42	ryczałt	5,10
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990831265	15,00	16,20	17,17	22,81	22,27	ryczałt	3,74
Risperidonum	Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. 100 ml	05909990690138	29,00	31,32	33,20	40,84	37,11	ryczałt	6,93
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990831272	30,00	32,40	34,34	42,84	42,84	ryczałt	3,20
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990831289	45,00	48,60	51,52	62,02	62,02	ryczałt	3,84
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990831296	57,50	62,10	65,83	78,05	78,05	ryczałt	5,12
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990044481	6,05	6,53	7,07	9,42	7,42	ryczałt	5,20
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990044344	12,30	13,28	14,08	18,29	14,85	ryczałt	6,64
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990044252	19,10	20,63	21,87	27,51	22,27	ryczałt	8,44

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Risperidonum	Risperidon Vipfarm, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990044146	26,20	28,30	29,99	36,78	29,69	ryczałt	10,29
Risperidonum	Risperidone Teva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	1 zestaw	05909991457952	91,09	98,38	104,28	118,84	118,84	ryczałt	3,20
Risperidonum	Risperidone Teva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	1 zestaw	05909991457921	140,40	151,63	160,73	177,90	177,90	ryczałt	3,20
Risperidonum	Risperidone Teva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 zestaw	05909991457891	190,71	205,97	218,32	237,01	237,01	ryczałt	3,20
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990336524	6,50	7,02	7,56	9,91	7,42	ryczałt	5,69
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990336548	19,50	21,06	22,32	27,96	22,27	ryczałt	8,89
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990336487	12,80	13,82	14,66	18,87	14,85	ryczałt	7,22
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990336500	38,40	41,47	43,96	52,46	44,54	ryczałt	11,12
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990336555	17,95	19,39	20,55	26,19	22,27	ryczałt	7,12
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990336579	53,85	58,16	61,65	72,15	66,80	ryczałt	9,19
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990336586	25,60	27,65	29,31	36,10	29,69	ryczałt	9,61
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990336609	76,80	82,94	87,92	100,14	89,07	ryczałt	16,19
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990670413	6,60	7,13	7,67	10,02	7,42	ryczałt	5,80
Risperidonum	Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990423828	32,00	34,56	36,63	44,27	37,11	ryczałt	10,36
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990670512	13,20	14,26	15,11	19,32	14,85	ryczałt	7,67
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990670611	17,00	18,36	19,46	25,10	22,27	ryczałt	6,03
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990670710	20,00	21,60	22,90	29,69	29,69	ryczałt	3,20
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058227	111,09	119,98	127,18	141,74	118,84	ryczałt	26,10
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do	05909991058128	171,03	184,71	195,79	212,96	178,26	ryczałt	37,90

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
		wstrzyknięcia domięśniowego								
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058029	222,20	239,98	254,37	273,06	237,68	ryczałt	38,58
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990567683	6,64	7,17	7,71	10,06	7,42	ryczałt	5,84
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990567737	13,92	15,03	15,94	20,15	14,85	ryczałt	8,50
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990567935	20,60	22,25	23,59	29,23	22,27	ryczałt	10,16
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990568031	28,00	30,24	32,05	38,84	29,69	ryczałt	12,35
Risperidonum	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 szt.	05909990034932	5,50	5,94	6,48	8,83	7,42	ryczałt	4,61
Risperidonum	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 szt.	05909990680849	12,39	13,38	14,18	19,11	18,56	ryczałt	3,75
Risperidonum	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 szt.	05909990034994	11,00	11,88	12,59	16,80	14,85	ryczałt	5,15
Risperidonum	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 szt.	05909990680863	24,79	26,77	28,38	36,02	36,02	ryczałt	3,20
Sertindolum	Serdolect, tabl. powł., 12 mg	28 szt.	05909991089313	220,00	237,60	251,86	271,38	271,38	ryczałt	3,20
Sertindolum	Serdolect, tabl. powł., 16 mg	28 szt.	05909991089412	293,50	316,98	336,00	357,70	357,70	ryczałt	3,20
Sertindolum	Serdolect, tabl. powł., 4 mg	30 szt.	05909991089214	74,48	80,44	85,27	98,88	98,88	ryczałt	3,20
Sulpiridum	Sulpiryd Hasco, tabl., 100 mg	24 szt.	05909991380410	4,05	4,37	4,91	6,21	3,79	bezpłatny do limitu	2,42
Sulpiridum	Sulpiryd Hasco, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991380465	5,76	6,22	6,76	9,48	9,48	bezpłatny do limitu	0,00
Sulpiridum	Sulpiryd Hasco, tabl., 50 mg	24 szt.	05909991380373	3,10	3,35	3,89	4,71	1,90	bezpłatny do limitu	2,81
Sulpiridum	Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 100 mg	24 szt.	05909990159314	5,21	5,63	6,17	7,47	3,79	bezpłatny do limitu	3,68
Sulpiridum	Sulpiryd Teva, tabl., 200 mg	30 szt.	05909990159437	9,65	10,42	11,05	13,77	9,48	bezpłatny do limitu	4,29
Sulpiridum	Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 50 mg	24 szt.	05909990159512	3,89	4,20	4,74	5,56	1,90	bezpłatny do limitu	3,66
Ziprasidonum	Zypsila, kaps. twarde, 80 mg	56 szt.	05909990681228	171,00	184,68	195,76	214,09	214,09	ryczałt	5,97
Leki I generacji										
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Hasco, tabl. powł., 15 mg	50 szt.	05909991474409	6,80	7,34	7,88	9,86	6,24	ryczałt	6,82

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Hasco, tabl. powł., 15 mg	50 szt.	05909991474409	6,80	7,34	7,88	9,86	6,24	30%	5,49
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Hasco, tabl. powł., 50 mg	50 szt.	05909991474416	13,60	14,69	15,57	20,81	20,81	ryczałt	3,20
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Hasco, tabl. powł., 50 mg	50 szt.	05909991474416	13,60	14,69	15,57	20,81	20,81	30%	6,24
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 15 mg	50 szt.	05909990203017	7,56	8,16	8,70	10,68	6,24	ryczałt	7,64
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 15 mg	50 szt.	05909990203017	7,56	8,16	8,70	10,68	6,24	30%	6,31
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 50 mg	50 szt.	05909990203116	15,01	16,21	17,18	22,42	20,81	ryczałt	4,81
Chlorprothixeni hydrochloridum	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 50 mg	50 szt.	05909990203116	15,01	16,21	17,18	22,42	20,81	30%	7,85
Flupentixolum	Fluanxol, tabl. powł., 0,5 mg	50 szt.	05909991074258	14,00	15,12	16,03	18,18	6,48	ryczałt	14,90
Flupentixolum	Fluanxol, tabl. powł., 3 mg	50 szt.	05909991074296	27,00	29,16	30,91	38,90	38,90	ryczałt	3,20
Flupentixolum	Fluanxol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 amp.po 1 ml	05909990127214	10,90	11,77	12,47	16,94	16,94	ryczałt	3,20
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	1 but. po 10 ml	05909990239412	3,38	3,65	4,19	6,01	6,01	30%	1,80
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	1 but. po 10 ml	05909990239412	3,38	3,65	4,19	6,01	6,01	bezpłatny do limitu	0,00
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blist.po 20 szt.)	05909990104017	4,20	4,54	5,08	6,54	4,31	30%	3,17
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blist.po 20 szt.)	05909990104017	4,20	4,54	5,08	6,54	4,31	bezpłatny do limitu	2,01
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990722617	10,36	11,19	11,86	16,18	16,18	30%	4,36
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990722617	10,36	11,19	11,86	16,18	16,18	bezpłatny do limitu	0,00
Haloperidolum	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	1 but.po 10 ml	05909990969319	3,99	4,31	4,85	6,67	6,01	30%	2,21
Haloperidolum	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	1 but.po 10 ml	05909990969319	3,99	4,31	4,85	6,67	6,01	bezpłatny do limitu	0,59
Levomepromazinum	Tisercin, tabl. powł., 25 mg	50 szt.	05909990193912	7,47	8,07	8,61	11,97	11,97	bezpłatny do limitu	0,00
Lithii carbonas	Lithium Carbonicum GSK, tabl., 250 mg	60 szt.	05909990148714	10,00	10,80	11,45	15,66	15,66	bezpłatny do limitu	0,00
Perazinum	Perazin 100 mg, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990858514	6,90	7,45	7,99	11,33	11,33	bezpłatny do limitu	0,00
Perazinum	Perazin 200 mg, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991033453	13,80	14,90	15,80	21,42	21,42	bezpłatny do limitu	0,00

Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Perazinum	Perazin 25 mg, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990858415	2,00	2,16	2,70	3,55	2,06	bezpłatny do limitu	1,49
Perazinum	Perazin 25 mg, tabl., 25 mg	50 szt.	05909990914838	2,80	3,02	3,56	5,16	5,16	bezpłatny do limitu	0,00
Perazinum	Perazin 50 mg, tabl., 50 mg	30 szt.	05909991033422	3,35	3,62	4,16	6,01	6,01	bezpłatny do limitu	0,00
Perazinum	Pernazinum, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990199518	8,97	9,69	10,27	13,61	12,38	bezpłatny do limitu	1,23
Perazinum	Pernazinum, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990202614	2,51	2,71	3,25	4,10	2,06	bezpłatny do limitu	2,04
Perazinum	Pernazinum, tabl., 25 mg	60 szt.	05906745439141	4,48	4,84	5,38	7,23	6,19	bezpłatny do limitu	1,04
Zuclopenthixoli decanoas	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 amp.po 1 ml	05909990189212	13,50	14,58	15,45	20,23	15,36	bezpłatny do limitu	4,87
Zuclopenthixoli decanoas	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	10 amp.po 1 ml	05909990189229	120,00	129,60	137,38	153,60	153,60	bezpłatny do limitu	0,00
Zuclopenthixolum	Clopixol, tabl. powł., 10 mg	100 szt.	05909990126729	25,00	27,00	28,62	34,55	22,29	bezpłatny do limitu	12,26
Zuclopenthixolum	Clopixol, tabl. powł., 25 mg	100 szt.	05909990126828	40,00	43,20	45,79	55,72	55,72	bezpłatny do limitu	0,00

CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Aneks 2. Skale oceny stosowane w schizofrenii

W tabeli poniżej zaprezentowano opisy poszczególnych skal wykorzystywanych w celu oceny stanu pacjenta ze schizofrenią.

Tab. 53. Punkty końcowe i definicje ujęte w niniejszej analizie.

Skala	Definicja
PANSS (w tym objawy negatywne, pozytywne i ogólne)	<p>PANSS składa się z trzech podskal (objawy pozytywne, negatywne i ogólne) zawierających łącznie 30 konstruktów objawów. Konstrukty objawów pozytywnych to urojenia, dezorganizacja pojęciowa, zachowania halucynacyjne, podniecenie, poczucie wielkości, podejrzliwość/prześladowanie i wrogość. Konstrukty objawów negatywnych to stłumiony afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt, pasywne/apatyczne wycofanie społeczne, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, brak spontaniczności i przepływu rozmowy, stereotypowe myślenie. Pozostałe 16 konstruktów zawiera się w podskali objawów ogólnych.</p> <p>W przypadku każdego konstruktów objawowego nasilenie oceniane jest na 7-punktowej skali, gdzie wynik 1 oznacza brak objawów, a wynik 7 - bardzo nasilone objawy. Całkowity wynik PANSS mieści się zatem w zakresie 30-210 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów. Wynik podskali PANSS dotyczącej objawów pozytywnych mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy. Wynik podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów. Wynik podskali PANSS dotyczącej objawów ogólnych mieści się w zakresie 16-112, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.</p>
BPRS	<p>BPRS ocenia poziom 18 konstruktów objawowych, takich jak m.in. wrogość, podejrzliwość, halucynacje i pretensjonalność. Jest szczególnie przydatny w ocenie skuteczności leczenia pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi psychozami. Opiera się na wywiadzie klinicysty z pacjentem i obserwacjach zachowania pacjenta w ciągu ostatnich 2-3 dni. Raport o zachowaniu może również dostarczyć rodzina pacjenta. Osoba oceniająca wprowadza liczbę dla każdego konstruktów objawu w zakresie od 1 (nieobecny) do 7 (bardzo poważny), zatem możliwa do uzyskania liczba punktów mieści się w zakresie 18-126, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.</p>
CGI-I	<p>Skala oceniająca całkowitą poprawę stanu pacjenta, niezależnie od tego, czy była ona spowodowana wyłącznie leczeniem farmakologicznym. Wszystkie odpowiedzi porównywano ze stanem pacjenta na początku badania przed podaniem pierwszej dawki leku. Wybory odpowiedzi obejmowały następujące elementy: 0=brak oceny; 1=bardzo duża poprawa; 2=duża poprawa; 3=minimalna poprawa; 4=bez zmian; 5=minimalne pogorszenie; 6=duże pogorszenie; 7=bardzo duże pogorszenie.</p>
CGI-S	<p>Skala oceniająca nasilenie choroby u pacjenta, odpowiadająca na pytanie: „jak bardzo chory psychicznie jest pacjent w tym momencie?” Wybory odpowiedzi obejmują następujące elementy: 0=brak oceny; 1=normalny, w ogóle nie chory; 2=granicznie chory psychicznie; 3=łagodnie chory;</p>

Skala	Definicja
	4=umiarkowanie chory; 5=znaczaco chory; 6=ciężko chory; 7=pośród najbardziej skrajnie chorych pacjentów.
NSA-16	NSA-16 to częściowo ustrukturyzowany wywiad zawierający 16 pozycji, które kompleksowo oceniają objawy negatywne w schizofrenii, w tym pięć następujących czynników: komunikacja, emocje/afekt, zaangażowanie społeczne, motywacja i opóźnienie. Stosowana jest 6-punktowa skala Likerta, gdzie wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów
SQLS-R4	Skala wypełniana samodzielnie, która mierzy jakość życia u pacjentów ze schizofrenią. Składa się z 2 domen (uczucia psychospołeczne oraz funkcje poznawcze i witalność) i zawiera 33 pozycje punktowane wg skali Likerta (0 = nigdy; 4 = zawsze). Każdy wynik skali przekształca się w zakres od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki wskazują na stosunkowo niższą jakość życia.

BPRS - skala krótkiej oceny psychiatrycznej; CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby; PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; NSA-16 - ocena objawów negatywnych; SQLS-R4 - skala oceniająca jakość życia w schizofrenii, wydanie czwarte (ang. Schizophrenia Quality of Life Scale - Revision 4).

Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta (IZWOZ 2019).	16
Rys. 2. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2014 r. wg zamieszkania pacjenta (IZWOZ 2019).	17
Rys. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w ramach umów NFZ w latach 2010-2014 (IZWOZ 2015).	18
Rys. 4. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) wg danych NFZ (AWA Latuda).	18
Rys. 5. Liczba pacjentów 18+ z rozpoznaniem F20, u których zrefundowano ≥ 1 lek spośród AMI, ARY, KLO, KWE, OLA, RYS, SER, ZYP wg danych NFZ (AWA Latuda).	19
Rys. 6. Liczba pacjentów 18+, którym sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem F20, F21 i F25 i którym w tym samym roku zrefundowano lek o kodzie ATC N05A (E-ZDROWIE).....	19
Rys. 7. Liczba pacjentów ze schizofrenią hospitalizowanych w latach 2009-2018 na oddziałach stacjonarnych (Anczewska 2022).....	20

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Klasyfikacja schizofrenii według ICD-10.	10
Tab. 3. Klasyfikacja schizofrenii według ICD-11.	11
Tab. 4. Liczba pacjentów leczonych w poradniach zdrowia psychicznego z powodu schizofrenii (ICD-10: F20) w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w latach 2017-2020 (NIZP-PZH).	17
Tab. 5. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu schizofrenii poniesione w latach 2013-2016 przez ZUS w tys. PLN (IZWOZ 2019).	21
Tab. 6. Liczba osób ubezpieczonych w ZUS, którym wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu choroby własnej oraz związane z tym statystyki dotyczące absencji chorobowej (IZWOZ 2019).	21
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	24
Tab. 8. Charakterystyka produktu leczniczego Reagila® (kariprazyna).	32
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	34
Tab. 10. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kariprazyny u pacjentów ze schizofrenią.	35
Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.	39
Tab. 12. Wnioskowane ceny leku Reagila® w wariantcie bez RSS.	41
Tab. 13. ██████████ w wariantcie z RSS.	41
Tab. 14. Stanowiska AOTMiT dla kariprazyny w leczeniu schizofrenii.	43
Tab. 15. Stanowiska AOTMiT dla innych terapii stosowanych w leczeniu schizofrenii.	44
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla kariprazyny (Reagila®), stan na dzień 05.06.2024 r.	47
Tab. 17. Charakterystyka leku Solian (amisulpryd).	51
Tab. 18. Status rejestracyjny leku Solian (amisulpryd).	52
Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania amisulprydu.	54
Tab. 20. Charakterystyka Abilify (arypiprazol).	56
Tab. 21. Status rejestracyjny Abilify (arypiprazol).	57
Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania arypiprazolu.	59
Tab. 23. Charakterystyka produktu leczniczego RXULTI® (brekspiprazol).	62
Tab. 24. Status rejestracyjny leku RXULTI (brekspiprazol).	63
Tab. 25. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania brekspiprazolu.	65
Tab. 26. Charakterystyka leku Klozapol (klozapina).	68
Tab. 27. Status rejestracyjny leku Klozapol (klozapina).	70
Tab. 28. Szacowania częstość występowania agranulocytozy. ¹	72

Tab. 29. Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem klozapiną, odnotowanych w doniesieniach spontanicznych i podczas badań klinicznych.	75
Tab. 30. Charakterystyka leku Latuda (lurazydon).....	78
Tab. 31. Status rejestracyjny leku Latuda (lurazydon).	80
Tab. 32. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lurazydonu przez dorosłych.	81
Tab. 33. Charakterystyka leku Zolafren (olanzapina).	84
Tab. 34. Status rejestracyjny leku Zolafren (olanzapina).....	86
Tab. 35. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania olanzapiny.	87
Tab. 36. Charakterystyka leku Ketrel (kwetiapina).	90
Tab. 37. Status rejestracyjny leku Ketrel (kwetiapina).	91
Tab. 38. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną.	93
Tab. 39. Charakterystyka leku Rispolept (rysperydon).	97
Tab. 40. Status rejestracyjny leku Rispolept (rysperydon).	98
Tab. 41. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania rysperydonu.	100
Tab. 42. Charakterystyka leku Serdolect (sertyndol).	105
Tab. 43. Status rejestracyjny leku Serdolect (sertyndol).	106
Tab. 44. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sertyndolu.	108
Tab. 45. Charakterystyka leku Sulpiryd Teva (sulpiryd).	110
Tab. 46. Status rejestracyjny leku Sulpiryd Teva (sulpiryd).	111
Tab. 47. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sulpirydu.	113
Tab. 48. Charakterystyka leku Zypsila (zyprazydon).....	114
Tab. 49. Status rejestracyjny leku Zypsila (zyprazydon).	115
Tab. 50. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania zyprazydonu.	117
Tab. 51. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	122
Tab. 52. Leki refundowane w leczeniu schizofrenii (Obwieszczenie MZ).	124
Tab. 53. Punkty końcowe i definicje ujęte w niniejszej analizie.	140

Bibliografia

- Anczewska 2022** | Anczewska M, Balicki M, Drożdżikowska A, Gorczyca P, Janus J, Paciorek S, Plisko R, Zięba M. Analiza świadczeń psychiatrycznych dla pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii sprawozdanych do Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2009-2018.
- AOTMiT 2010** | Serdolect (sertindol) w leczeniu schizofrenii. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0248. Warszawa, listopad 2010. [https://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R64-2010-sertindol/OT0248_Serdolect_\[sertindol\]_schizofrenia.pdf](https://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R64-2010-sertindol/OT0248_Serdolect_[sertindol]_schizofrenia.pdf) [dostęp 05.06.2024 r.].
- AOTMiT 2016** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- APA 2020** | Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020 Sep 1;177(9):868-872.
- APA 2021** | The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia / Guideline Writing Group, Systematic Review Group, Committee on Practice Guidelines; Third edition; American Psychiatric Association. 2021; ISBN 9780890424742 <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841> [dostęp 05.06.2024 r.].
- Ascher-Svanum 2010** | Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Stauffer V, Kinon BJ, Faries DE, Phillips GA, et al. Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:2403-10.
- AWA Reagila** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.1.2020. Data ukończenia: 9 października 2020 r.
- AWA Latuda** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.18.2018. Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.
- AWA Rxulti** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Rxulti (brekspiprazol) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.16.2023. Data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.
- AWTCC 2022** | All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Cariprazine (Reagila®). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cariprazine-reagila/> [dostęp 05.06.2024 r.].

Conroy 2018	Conroy S, Francis M, Hulvershorn LA, Identifying and treating the prodromal phases of bipolar disorder and schizophrenia. <i>Curr Treat Options Psychiatry</i> . 2018 Mar; 5(1): 113-128.
CSG 2017	Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. <i>The Canadian Journal of Psychiatry</i> . 2017;62(9):604-616.
DSM-5	DSM-5 Criteria: Schizophrenia. https://floridabhcenter.org/wp-content/uploads/2021/03/Pages-2019-Psychotherapeutic-Medication-Guidelines-for-Adults_Schizophrenia_06-04-20.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].
EMA 2012	European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-including-depot-preparations-treatment-schizophrenia-revision-1_en.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].
EPA 2021	Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, Giordano GM, Nielsen MØ, Glenthøj LB, Pezzella P, Falkai P, Dollfus S, Gaebel W (2021). EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. <i>European Psychiatry</i> , 64(1), e21, 1-15.
EPA 2022	Vita A, Gaebel W, Mucci A, Sachs G, Barlati S, Giordano GM, Nibbio G, Nordentoft M, Wykes T, Galderisi S (2022). European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. <i>European Psychiatry</i> , 65(1), e57, 1-16.
E-ZDROWIE 2021	Informacje o liczbie, wartości refundacji świadczeń związanych z rozpoznaniem schizofrenii. Dane za lata 2014-2019. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-liczbie-wartosci-refundacji-swadczen-zwiazanych-z-rozpoznaniem-schizofrenii [dostęp 05.06.2024 r.].
Frampton 2019	Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. <i>Drugs</i> . 2019 Feb;79(2):189-200.
G-Ba 2018	Gemeinsamer Bundesausschuss. Cariprazin. https://www.g-ba.de/beschluesse/3513/ [dostęp 05.06.2024 r.].
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2023 r. (stan w dniu 31.12). https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stand-w-dniu-31-12,6,36.html [dostęp 05.06.2024 r.].
HAS 2019	Cariprazine (Reagila®). Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2904637/fr/reagila-cariprazine-antipsychotique [dostęp 05.06.2024 r.].
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, World Health Organization. https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf [dostęp: 05.06.2024 r.]
ICD-11	World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#18178000 [dostęp 05.06.2024].
IZWOZ 2015	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Schizofrenia - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Warszawa, 2015.

IZWOZ 2019	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Schizofrenia - kluczowe aspekty organizacyjne i finansowe. Model opieki psychiatrycznej nakierowany na wartość zdrowotną. Warszawa, 2019 r.
Kulik 2015	Kulik M., Małowicka M., Mucha E., Górka A., Chudzicka A., Ziobro M. Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy. Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. https://ippez.pl/wp-content/uploads/2019/03/Schizofrenia-rola-opiekunow-w-kreowaniu-wspolpracy-raport.pdf [dostęp 05.06.2024 r.]
McGrath 2008	McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. <i>Epidemiol Rev.</i> 2008;30:67-76.
MNT 2024	Medical News Today. What to know about the stages of schizophrenia. https://www.medicalnewstoday.com/articles/stages-of-schizophrenia [dostęp 05.06.2024 r.]
MNT 2021	Medical News Today. MNT investigates: Second-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. https://www.medicalnewstoday.com/articles/schizophrenia-second-generation-antipsychotics#takeaway [dostęp 05.06.2024 r.]
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. Cariprazine (Reagila®). https://www.ncpe.ie/cariprazine-reagila/ [dostęp 05.06.2024 r.].
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania - raporty 2022, 2020 i 2016.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Okroj 2021	Okroj A. Jakość życia pacjentów ze schizofrenią. <i>Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu</i> 2(6)/2021.
Owen 2016	Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. <i>Lancet.</i> 2016 Jul 2;388(10039):86-97.
PBAC 2020	Public Summary Document - November 2020 PBAC Meeting. Cariprazine. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/cariprazine-psd-nov-2020.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].
PBS	The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Cariprazine (Reagila®). https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12652X [dostęp 05.06.2024 r.].
PTP 2019	Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Galecki P. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2. <i>Psychiatria Polska.</i> 2019;53(3):525-540. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/100697.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2023 r w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf [dostęp: 05.06.2024 r.]
Rzewuska 1998	Rzewuska M. Sulpiryd--najbardziej poznany spośród atypowych, bezpiecznych leków neuroleptycznych. Przegląd piśmiennictwa [Sulpiride: the best known atypical, safe neuroleptic drug. Review of literature]. <i>Psychiatr Pol.</i> 1998 Sep-Oct;32(5):655-66.
Siwek 2021	Siwek M. Leczenie schizofrenii - co pacjent powinien wiedzieć o farmakoterapii? https://www.centrumdobrejterapii.pl/materialy/leczenie-schizofrenii-co-pacjent-powinien-wiedziec-o-farmakoterapii/ [dostęp 05.06.2021 r.].
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium. Cariprazine (Reagila). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4379/cariprazine-reagila-final-april-2019-for-website.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
van Os 2009	van Os J, Kapur S. Schizophrenia. <i>Lancet.</i> 2009;374(9690):635-645.
Wang 2014	Wang J, Sampson S. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 4. Art. No.: CD007811.
WHO 2022	World Health Organization. Schizophrenia. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia [dostęp 05.06.2024 r.].
Wykaz TLK	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 roku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Wykaz_TLK.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].
ZN 2018	Zorginstituut Nederland. Cariprazine (Reagila®). https://www.zorginstituutnederland.nl/ [dostęp 05.06.2024 r.].