

Abilify Maintena® w leczeniu schizofrenii u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.
ul. Krzywickiego 34
02-078 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Jacek Wcisło
Regional Market Access Manager Eastern Europe w Lundbeck
JWCI@lundbeck.com

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
Streszczenie	7
1 Wstęp	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja	10
2.2 Etiologia i patogenezę	10
2.3 Schizofrenia a koszty związane z chorobą	10
2.4 Obraz kliniczny	11
2.5 Epidemiologia.....	13
2.6 Rozpoznanie i diagnostyka	13
2.7 Leczenie schizofrenii	14
2.7.1 Obecnie dostępne leki stosowane w schizofrenii w Polsce.....	16
2.7.2 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu schizofrenii	16
2.7.2.1 Wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry	18
2.7.2.2 Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji.....	19
2.7.2.3 Wytyczne SIGN	20
2.7.2.4 Wytyczne NICE.....	21
2.7.2.5 Wytyczne CADTH.....	21
2.8 Rekomendacje refundacyjne	21
3 Interwencja	23
4 Populacja	26
5 Komparatory	27
5.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	27
5.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów.....	28
5.2.1 Risperidon	28
5.2.2 Olanzapina	32
5.2.3 Paliperydon	36

6	Oceniane punkty końcowe	39
7	Schemat PICO	40
Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu schizofrenii – stan na dzień 1 listopada 2014 roku.....		41
	Spis tabel.....	58
	Piśmiennictwo	59

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APA	Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne, (ang. American Psychiatric Association)
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity)
DSM	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
IDF	International Diabetes Federation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
LPIIG	leki przeciwpsychotyczne II generacji
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
p.o.	podanie doustne leku (łac. <i>per os</i>)
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
SDS	Schedule for Deficit Syndrome
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem niniejszej analizy jest określenie strategii opracowania dokumentacji HTA dla arypiprazolu (Abilify Maintena®) w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów, w szczególności zaproponowanie schematu PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe) raportu HTA.

Schizofrenia należy do zaburzeń psychiatrycznych (psychoz), charakteryzujących się nieadekwatnym postrzeganiem, odbiorem i oceną rzeczywistości. Podstawową formą leczenia schizofrenii jest farmakoterapia. Leki pierwszej generacji są obecnie stosowane w okresach zaostrzeń, a także w terapii długoterminowej, głównie w formie iniekcji. Leki drugiej generacji (atypowe) wpływają na objawy negatywne i pozytywne choroby, ale także zmniejszają objawy depresji oraz zmniejszają zaburzenia funkcji poznawczych. Ich działanie polega przede wszystkim na blokowaniu przekazywania serotoniny, głównie mediowanej przez receptory 5HT podklasy 2A. Jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii są neuroleptyki długodziałające. Droga podania (w iniekcjach domięśniowych w obecności lekarza bądź personelu medycznego) sprawia, że łatwiej jest kontrolować ich stosowanie. Spośród klasycznych długodziałających leków przeciwpsychotycznych dostępne są w Polsce: haloperydol, flupenteksol i zyklopenteksol, natomiast wśród leków atypowych o przedłużonym działaniu: arypiprazol, olanzapina, rysperydon i paliperydon.

pozytywną rekomendację refundacyjną wydał Danish Medicines Agency i Scottish Medicines Consortium. Produkt od czasu rejestracji (listopad 2013) uzyskał refundację w 15 krajach UE a w sześciu jest obecnie w procesie refundacyjnym.

Produkt Abilify Maintena, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu. Obecnie w Polsce refundowane są dwa neuroleptyki nowej generacji o przedłużonym uwalnianiu: olanzapina i rysperydon. Zakres wskazań refundacyjnych został dla obu tych leków ograniczony do leczenia nawrotu objawów psychiatrycznych podczas leczenia neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Paliperydon uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do objęcia refundacją we wskazaniu u dorosłych pacjentów po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu spowodowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie tą substancją, tj. paliperydonem, lub rysperydonem.

Wobec powyższego, przy definiowaniu populacji wnioskowanej dla preparatu Abilify Maintena należy uwzględnić zatem specyfikę tego preparatu (i innych długo działających leków w postaci iniekcji), tj. sposób podania ułatwiający kontrolowanie jego stosowania przez pacjenta, i wynikające z niej w polskiej praktyce refundacyjnej doprecyzowywanie wskazań refundacyjnych w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Populacja refundacyjna dla preparatu Abilify Maintena powinna zostać zatem zawężona do dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu. Taka definicja wskazuje pacjentów o największych potrzebach klinicznych (brak współpracy chorego w przeszłości i wynikające z niej pogorszenie

stanu pacjenta), u których wykazano korzyści związane ze stosowaniem przedmiotowej substancji (arypiprazolu).

W Polsce zarejestrowane, refundowane i stosowane są dwa leki atypowe o przedłużonym działaniu: rysperydon i olanzapina. Tak więc przedmiotem raportu HTA powinno być porównanie preparatu Abilify Maintena z tymi dwoma lekami, szczególnie w analizie ekonomicznej. W celu pokazania szerszego kontekstu klinicznego, zwłaszcza w kontekście analizy bezpieczeństwa, w analizie klinicznej warto wykonać porównanie także z paliperydonem, arypiprazolem doustnym oraz placebo.

W analizie klinicznej w ocenie skuteczności istotna jest ocena odsetka pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub remisja a także nasilenie choroby oceniane na skalach PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) i CGI-S (ang. *Clinical Global Impression-Severity*). W analizie bezpieczeństwa ocenie poddać należy występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym pozapiramidowych związanych ze stosowaniem neuroleptyków.

1 Wstęp

Niniejszy dokument przedstawia wyniki analizy problemu decyzyjnego dla arypiprazolu (Abilify Maintena®) w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu stosowanego w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów.

Produkt leczniczy Abilify Maintena® dostępny jest w Polsce w następujących postaciach:

- proszek + rozpuszczalnik do przygotowania zawiesiny do wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu 0,4 mg, 3 zest.
- proszek + rozpuszczalnik do przygotowania zawiesiny do wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu 0,4 mg, 1 zest.
- proszek + rozpuszczalnik do przygotowania zawiesiny do wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu 0,3 mg, 1 zest.
- proszek + rozpuszczalnik do przygotowania zawiesiny do wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu 0,3 mg, 3 zest.

Arypiprazol dostępny jest również dostępny w Polsce w postaci tabletek, tabletek rozpadających się w ustach, roztworu doustnego oraz roztworu do wstrzyknięć, który stosowany jest do szybkiego opanowania choroby.

Celem niniejszej analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dla tego leku i wnioskowanego wskazania, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych. W szczególności celem jest zdefiniowanie kontekstu analizy według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja

Schizofrenia (kategoria F20 wg klasyfikacji ICD-10) jest chorobą lub grupą chorób o dość zróżnicowanym obrazie i różnorodnym przebiegu klinicznym. Schizofrenia należy do zaburzeń psychotycznych (psychoz), charakteryzujących się nieadekwatnym postrzeganiem, odbiorem i oceną rzeczywistości.

2.2 Etiologia i patogeneza

Przyczyny choroby ciągle nie są znane. Istnieje wiele teorii i hipotez dotyczących przypuszczalnych przyczyn choroby, jednak żadna z nich nie została w pełni potwierdzona. Teorie genetyczne udowadniają, że pokrewieństwo z osobą chorą zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię i jest ono 5-15-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [24]. Nie można jednak uznać że jest to choroba dziedziczna [14, 24].

Istnieje wiele teorii biochemicznych (dopaminowa, serotoninowa, glutaminowa, noradrenalinowa i inne). Podejrzewa się, że czynnikiem indukujących schizofrenię może być infekcja, np. wirusowa lub mikrouszkodzenia mózgu we wczesnym dzieciństwie [24, 25]. Jako czynniki predysponujące wymienia się również: warunki wychowawcze, czynniki rodzinne i środowiskowe [14].

2.3 Schizofrenia a koszty związane z chorobą

Rozdział przygotowano w oparciu o raport „Schizofrenia, perspektywa społeczna, sytuacja w Polsce” [16]. Schizofrenia jest istotnym obciążeniem finansowym, zauważalnym w całej gospodarce. Największą składową stanowią koszty pośrednie, które mogą być zredukowane m.in. dzięki odpowiedniej opiece medycznej. W Polsce w 2011 roku 6,9% Produktu Krajowego Brutto przeznaczane było na opiekę zdrowotną, co stanowi 104 mld (30% stanowią środki prywatne, reszta to środki publiczne). Szacuję się, że w Polsce wydatki przeznaczane na psychiatryczną opiekę zdrowotną stanowią 3,5% kwoty przeznaczanej na opiekę zdrowotną ze środków publicznych. Koszty związane z schizofrenią w porównaniu do innych zaburzeń psychicznych ponoszonych przez system opieki zdrowotnej są wysokie z powodu długotrwałych pobyków szpitalnych – wynoszących w Polsce w roku 2011 36,9 dnia oraz częstych ponownych hospitalizacji. Co warte podkreślenia w okresie 8 lat (2004-2011) średnia długość hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii skróciła się tylko o 1 dzień (z 37,9 do 36,9 dnia), natomiast współczynnik hospitalizacji, głównie za przyczyną schizofrenii, wzrósł z 4501/10 000 do 4887/10 000.

Osoby ze schizofrenią mają utrudniony dostęp do wolnych miejsc pracy, po części bezpośrednio w wyniku procesu chorobowego, a po części w związku ze stygmatyzującym rozpoznaniem zaburzenia psychicznego. W 2010 roku zaburzenia psychiczne stanowiły w Polsce czwartą po chorobach układu krążenia (23,4%), nowotworach (23,2%), chorobach układu kostno-stawowego i mięśniowego (12,0%) przyczynę orzekania niezdolności do pracy z odsetkiem wynoszącym 10,9%. W 2010 roku świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy pacjentów ze schizofrenią wyniosły ponad 940 mln PLN. Główną składową wydatków były renty z tytułu niezdolności do pracy, które stanowiły 98% wydatków. W 2010 r. ponad 102 tys. osób pobierało renty z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej schizofrenią.

W 2009 r. NFZ przeznaczył na świadczenia zdrowotne w leczeniu schizofrenii prawie 400 mln PLN, gdzie największą składową był koszt opieki stacjonarnej (hospitalizacji). W przypadku schizofrenii jeden dzień hospitalizacji do 70 dni kosztuje 172,50 PLN, w przypadku hospitalizacji dłużej niż 70 dni, koszt jednego dnia to 115 PLN.

Jednym z obiektywnych wskaźników przebiegu choroby jest częstość ponownych hospitalizacji. W okresie 12 miesięcznej obserwacji 50% pacjentów biorących udział w projekcie było ponownie hospitalizowanych, w tym większość podczas pierwszych kilku tygodni. Objawy kliniczne i czynniki socjalne zwiększały ryzyko ponownej hospitalizacji, natomiast stosowanie leków przeciwpsychotycznych redukowało to ryzyko. Dlatego przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance), psychoedukacja oraz wsparcie społeczne są niezbędne w podtrzymaniu remisji.

Wysoki udział kosztów społecznych związanych ze schizofrenią odnosi się zarówno do kosztów bezpośrednich, ale przede wszystkim kosztów pośrednich. Ważnym elementem tych kosztów jest ograniczenie produktywności chorych poprzez utratę pracy. W prezentowanym badaniu w raporcie w chwili rozpoznania schizofrenii prawie 47% osób wciąż pracowało, jednakże wśród osób hospitalizowanych ponad 80% utraciło zatrudnienie. Spośród pracujących w chwili rozpoznania, w trakcie trwania choroby aż 65% uzyskało świadczenia rentowe. Należy mieć na względzie fakt, że w 2010 roku w Polsce ponad 102 tys. osób z rozpoznaniem schizofrenii otrzymywało renty, na które ZUS przeznaczył ponad 940 mln PLN.

2.4 Obraz kliniczny

Według klasyfikacji ICD-10 wyróżnia się następujące rodzaje schizofrenii.

- Schizofrenia paranoidalna, F20.0: dominują stosunkowo trwałe urojenia, często paranoidalne, którym zwykle towarzyszą omamy, w szczególności słuchowe, jak również inne zaburzenia postrzegania. Zaburzenia afektu, woli i mowy, a także objawy katatoniczne albo nie występują, albo mają stosunkowo niewielkie nasilenie.
- Schizofrenia hebefreniczna, F20.1: zmiany afektywne są bardzo nasilone, urojenia i omamy – zwiewne i urywkowe, zachowania – nieodpowiedzialne i nieprzewidy-

walne, a manieryzmy – powszechne. Nastrój jest płytki i niedostosowany, myślenie jest zdezorganizowane, a mowa – rozkojarzona. Występuje tendencja do izolacji społecznej.

- Schizofrenia katatoniczna, F20.2: dominują nasilone zaburzenia psychomotoryczne, oscylujące pomiędzy takimi skrajnościami jak pobudzenie i osłupienie lub automatyczna uległość i negatywizm. Występują epizody gwałtownego pobudzenia.
- Schizofrenia nieodróżniona, F20.3: określa stany psychotyczne, które spełniają ogólne kryteria diagnostyczne schizofrenii, lecz nie przypominają żadnej z postaci F20.0–F20.2, bądź wykazują cechy więcej niż jednej z tych kategorii, bez wyraźnej przewagi określonego zespołu cech diagnostycznych.
- Depresja poschizofreniczna F20.4:
- Schizofrenia rezydualna, F20.5:
- Schizofrenia prosta, F20.6:
- Schizofrenia innego rodzaju, F20.8:
- Schizofrenia, nieokreślona, F20.9:

Według definicji ICD-10 zaburzenia schizofreniczne charakteryzują się ogólnie podstawowymi i charakterystycznymi zakłóceniami myślenia i postrzegania, jak również niedostosowanym i spłyconym afektem. Jasna świadomość i sprawność intelektu są zwykle zachowane, choć z czasem mogą pojawiać się pewne deficyty poznawcze [17]. Najważniejsze objawy psychopatologiczne obejmują [14, 24]:

- Objawy pozytywne (wytwórcze): postrzeganie urojeniowe oraz urojenia oddziaływania, wpływu lub owładnięcia, głosy omamowe komentujące lub dyskutujące o pacjencie w trzeciej osobie, dezorganizacja zachowania lub objawy katatonii;
- Objawy negatywne: występują po przeminięciu fazy psychotycznej i obejmują apatię, zubożenie wypowiedzi, spłyconie lub niespójność relacji emocjonalnych, brak odczuwania emocji, poczucia obcości, braku motywacji do działania;
- Objawy depresyjne;
- Zaburzenia funkcji poznawczych: osłabienie inteligencji ogólnej, wybiórcze upośledzenie niektórych aspektów uwagi, pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych, czy zdolności językowych.

Cechą charakterystyczną dla schizofrenii jest tendencja do nawracania, przewlekania lub nawet utrwalania się zaburzeń. Prowadzi to często do wycofania, bierności i ograniczenia sposobu wyrażania emocji, zainteresowań i potrzeb [25]. Na podstawie wieloletnich badań ustalono, że po upływie 5 lat u większości chorych (60-70%) przebieg choroby stabilizuje się i chociaż możliwe są pewne nawroty choroby, zwykle nie pogarszają one stanu chorego [25]. Z badań obserwacyjnych wynika, że długotrwałą remisję objawów uzyskuje 33% chorych. Całkowitą uleczalność szacuje się na 30-40% [29, 24]. Śmiertelność wśród osób ze schizofrenią jest 1,6 razy większa niż w ogólnej populacji, a ryzyko samobójstw 9 razy wyższe [33]. Około 10% pacjentów ze schizofrenią ostatecznie popełnia samobójstwo [33].

2.5 Epidemiologia

Schizofrenia jest najczęstszą ciężką chorobą psychiczną, na którą cierpi lub będzie cierpieła w jakimś momencie swojego życia jedna na 100 osób [3]. Zapadalność na schizofrenię jest stosunkowo stabilna – szacuje się ją na ok. 15 przypadków na 100 000 osób rocznie [29].

Światowe rozpowszechnienie choroby wynosi ok. 50 mln pacjentów, z czego 33 mln żyje w krajach rozwijających się [3]. Warto podkreślić, że na częstość występowania różnych psychoz ma wpływ wiele czynników, takich jak np.: miejsce zamieszkania (środowisko miejskie, wiejskie), płeć czy nawet odsetek imigrantów w badanej populacji [29]. Uznana proporcją częstości występowania schizofrenii u mężczyzn i kobiet jest 1,4:1,0, choć istnieją badania, w których przedmiotowe zaburzenie występowało dwukrotnie częściej wśród mężczyzn [29]. Średni wiek rozpoznania wynosi u mężczyzn 15-24 lat, a u kobiet 25-34. Wcześniejszy początek choroby wiąże się z gorszą prognozą [3].

W Polsce nie przeprowadzono dotychczas badań epidemiologicznych nad schizofrenią [29], szacuje się jednak, że liczba pacjentów ze schizofrenią wynosi ok. 400 tys. [3]. tylko część pacjentów leczy się przeciwpsychotycznie, według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2012 r. liczba pacjentów zgłaszających się z rozpoznaniem schizofrenii wyniosła 167 512 [13].

2.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Diagnozę stawia się na podstawie wywiadu z pacjentem, a także na podstawie zaobserwowanego zachowania. Schizofrenię należy różnicować z innymi chorobami psychicznymi i somatycznymi, w których mogą występować objawy psychopatologiczne przypominające objawy schizofrenii. W różnicowaniu przydatny jest wywiad rodzinny i długoterminowa obserwacja pacjenta. Do rozpoznania schizofrenii stosuje się standaryzowane kryteria diagnostyczne. Europie rozpowszechniony jest system diagnostyki schizofrenii według kryteriów ICD-10, natomiast w Stanach Zjednoczonych wydanie V Podręcznika Diagnostyki i Statystyki Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Zestawieni kryteriów diagnostycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne schizofrenii wg ICD-10 i DSM-V [29, 32, 31].

ICD-10	DSM-V
objawy	
G1. Co najmniej jeden z zespołów wymienionych w punkcie 1, lub co najmniej dwa z objawów wymienionych w punkcie 2 – jeżeli występują przez większość czasu trwania epizodu psychotycznego, utrzymującego się co najmniej jeden miesiąc (lub okresowo w ciągu większości dni tego okresu)	A. Charakterystyczne objawy min.2 w ciągu 1 miesiąca lub krócej jeśli skutecznie leczone. Co najmniej jeden z nich powinien obejmować punkty 1-3:
1.	1. Urojenia
a. echo, nasyłanie, zabieranie, rozgłaśnianie myśli,	2. Omamy
b. urojenia oddziaływania, wpływu, o władnięcia	3. Mowa zdeorganizowana
c. omamy słuchowe komentujące, dyskutujące w 3	4. Zachowanie rażąco zdeorganizowane lub katatoniczne
	5. Objawy negatywne

os. lub inne głosy omamowe pochodzące z jakiejś części ciała d. utrwalone urojenia innego rodzaju (niedostosowane kulturowo) 2. a. utrwalone omamy z jakiegokolwiek zmysłu, jeżeli występują każdego dnia przez co najmniej miesiąc i towarzyszą im urojenia b. neologizmy, przerwy, wstawki w toku myślenia prowadzące do rozkojarzenia c. zachowania katatoniczne h. objawy ubytkowe	
B. Społeczna/zawodowa dysfunkcja	
czas trwania	
co najmniej jeden miesiąc (lub okresowo w ciągu większości dni tego okresu)	C. Czas trwania – co najmniej 6 miesięcy, w tym min. 1 miesiąc objawów (lub mniej jeśli leczone) z kryterium A, może obejmować okres objawów prodromalnych lub rezydualnych, podczas których występują objawy negatywne albo dwa lub więcej objawów uwzględnionych w kryterium A.
wykluczenia	
G2. 1. Wykluczenie stanu maniakalnego, depresyjnego, 2. Zaburzenie nie jest związane z chorobą mózgu, zatruciem, uzależnieniem lub odstawieniem substancji psychoaktywnej	D. Należy wykluczyć zaburzenia schizofrenii i zaburzenia nastroju
	E. Rozpoznanie schizofrenii wykluczone jeśli objawy spowodowane są działaniem substancji aktywnych lub występowaniem chorób ogólnych
	F. Jeśli w wywiadzie stwierdzono występowanie w dzieciństwie zaburzeń autystycznych lub innych zaburzeń komunikacji, rozpoznanie schizofrenii wymaga stwierdzenia nasilonych urojeń lub halucynacji występujących przez co najmniej 1 miesiąc (lub krócej w przypadku skutecznego leczenia).

2.7 Leczenie schizofrenii

Leczenie schizofrenii jest procesem złożonym i obejmuje [25]:

- farmakoterapię,
- terapię społeczną,
- psychoterapię,
- terapię elektrowstrząsową – stosunkowo rzadko stosowana, głównie w sytuacjach zagrażających życiu: w ciężkich stanach katatonicznych zagrażających życiu, w stanie ciężkiej depresji z nasilonymi tendencjami samobójczymi oraz w stanach katatonicznych gdy farmakoterapia jest nieskuteczna bądź przeciwwskazana i w złośliwym zespole neuroleptycznym gdy zwykłe zalecenia farmakoterapeutyczne są nieskuteczne.

Podstawową formą leczenia schizofrenii jest farmakoterapia. Leki przeciwpsychotyczne występują w formie doustnej, dożylniej lub domięśniowej. Wyróżnia się dwa rodzaje leków przeciwpsychotycznych [29, 18]:

- leki pierwszej generacji, klasyczne, typowe,
- leki drugiej generacji, atypowe.

Leki pierwszej generacji, klasyczne, typowe

Mechanizm ich działania opiera się przede wszystkim na blokowaniu receptorów dopaminowych, głównie podklasy D2, obecnie stosowane są w okresach zaostrzeń, a także w terapii długoterminowej, głównie w formie iniekcji. Obecnie w Polsce dostępne są m.in. preparaty perfenazyny, flufenazyny, flupentyksolu, zuklopentyksol, haloperydolu, sulpirydu, tiaprydu.

Leki drugiej generacji, atypowe

Ich podstawowy mechanizm polega na blokowaniu przekazywania serotoniny, głównie mediowanej przez receptory 5HT podklasy 2A. Wpływają na objawy negatywne i pozytywne choroby, ale także zmniejszają objawy depresji oraz zmniejszają zaburzenia funkcji poznawczych. Dostępne w Polsce leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stosowane w leczeniu schizofrenii dostępne w Polsce [15].

Substancja czynna	Wskazania do stosowania
amisulpryd	objawy negatywne, objawy afektywne, aktywizacja chorych
arypiprazol	objawy negatywne, uprzednia zła tolerancja innych leków
kwetiapina	objawy negatywne, średnie nasilenie objawów, objawy afektywne, nasilone objawy pozapiramidowe
olanzapina	objawy pozytywne, objawy negatywne, niepokój, pobudzenie, bezsenność
rysperydon	objawy negatywne, objawy pozytywne, aktywizacja chorych
sertindol	przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy negatywne, objawy pozytywne) innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji
zyprazydon	przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy pozytywne, objawy negatywne, zaburzenia metaboliczne) innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji
zyprazydon, iniekcje domięśniowe	szybkie opanowanie pobudzenia u chorych na schizofrenię, przy konieczności stosowania formy domięśniowej i niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi
klozapina	przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi

Niezależnie od dyscypliny medycznej, około jedynie 50% chorych stosuje się do zaleceń lekarskich [7]. W przypadku leków przeciwpsychotycznych, odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich jest jeszcze niższy. Szacuje się, że jedynie 33% pacjentów w pełni przestrzega zaleceń lekarza [20]. Konsekwencją braku współpracy z lekarzem jest możliwe nasilenie objawów choroby a także zwiększone ryzyko samobójstwa, agresji, częstsze nawroty choroby [5]. Neuroleptyki długodziałające (od 1 do 4 tygodni) stosowane są w leczeniu podtrzymującym objawów schizofrenii, a ich droga podania sprawia, że łatwiej jest kontrolować ich stosowanie (leki podawane są w obecności lekarza bądź personelu medycznego w iniekcjach domięśniowych). Spośród klasycznych długodziałających leków przeciwpsychotycznych dostępne są w Polsce: haloperydol, flupentyksol i zuklopentyksol, wśród leków atypowych o przedłożonym działaniu wymienia się aripiprazol, olanzapinę, rysperydon i paliperidon por. Tab. 3.

Tab. 3. Leki przeciwpsychotyczne długodziałające dostępne w Polsce [15, 19].

Substancja czynna	Dawkowanie
leki klasyczne	

haloperydol	co 2 lub co 4 tygodnie
flupentyksol	co 2 lub co 4 tygodnie
zুকlopentyksol	co 2 lub co 4 tygodnie
leki atypowe	
arypiprazol o przedłużonym działaniu	1 raz w miesiącu
olanzapina o przedłużonym działaniu	co 2 lub co 4 tygodnie
rysperydon o przedłużonym działaniu	co 2 lub co 4 tygodnie
paliperydon o przedłużonym działaniu	1 raz w miesiącu

2.7.1 Obecnie dostępne leki stosowane w schizofrenii w Polsce

Szczegółowy wykaz wszystkich leków refundowanych we wskazaniu schizofrenia wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania zawiera aneks 1. W tabeli poniżej przedstawiono refundowane leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu (Tab. 4).

Tab. 4. Refundowane leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu [19].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zakres wskazań objętych refundacją
178.4, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu		
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	
178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu		
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	
179.2, Leki przeciwpsychotyczne - flupentyksol do podawania pozajelitowego		
Flupentixolum	Fluanxol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
179.5, Leki przeciwpsychotyczne - zুকlopentyksol do podawania pozajelitowego		
Zuclopenthixolum	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
Zuclopenthixolum	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	
177.3, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania pozajelitowego		
Haloperidolum	Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

2.7.2 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu schizofrenii

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u dorosłych ze schizofrenią

- wytyczne NICE dotyczące leczenia schizofrenii i psychozy z 2014 roku [26].
- zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji [15]
- wytyczne CADTH [22]
- wytyczne SIGN [30]
- wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [1]

Szczegółowe opisy poszczególnych zaleceń przedstawiono poniższej tabeli (Tab. 5) oraz w kolejnych podrozdziałach. W odnalezionych wytycznych jako opcję terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wymienia się leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu stosowane w iniekcji domięśniowej. Stosowanie tego typu terapii należy rozważyć u pacjentów, którzy są chętni stosować lek w takiej postaci. Terapia ta jest wskazana również zamiast terapii doustnej u pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarza.

Tab. 5. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii.

Wytyczne	Stosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych w iniekcji domięśniowej
NICE [26]	należy rozważyć stosowanie: u pacjentów, którzy woleliby stosować lek w takiej postaci, w sytuacji gdy priorytetem jest unikanie skrytego (zamierzonego lub nie) niestosowania się do leczenia
CADTH [22]	dostępne w Kanadzie: olanzapina, paliperydon i rysperydon
SIGN [30]	należy zaproponować pacjentom, którzy wykazują chęć stosowania leków o przedłużonym działaniu lub którzy mają problem ze stosowaniem się do zaleceń lekarza
WFSBP [1]	preparaty typu „depot” powinny być stosowane u pacjentów, którzy wykazują chęć stosowania takiej terapii, lub w przypadku gdy istotnym elementem terapii jest uniknięcie niestosowania się do zaleceń lekarza
Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji [15]:	olanzapina o przedłużonym uwalnianiu stosuje się u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej rysperydon o przedłużonym działaniu – w nawrocie objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego podczas terapii neuroleptykami

2.7.2.1 Wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry

W leczeniu schizofrenii zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej lub drugiej generacji (kategoria dowodów A, poziom rekomendacji 1). Stosowanie leków pierwszej i drugiej generacji przynosi podobne rezultaty w zakresie zmniejszania objawów schizofrenii (kategoria dowodów A, poziom rekomendacji 1), jednak istnieją dowody na wyższość niektórych leków drugiej generacji (arypiprazol, rysperydon, olanzapina, klozapina, amisulpryd i sertidnol) nad lekami pierwszej generacji w zakresie nie przerywania przez pacjentów leczenia oraz zapobieganiu nawrotom choroby, kategoria dowodów B, poziom rekomendacji 3. Wybór leku przeciwpsychotycznego w terapii podtrzymującej powinien być indywidualny dla każdego pacjenta, należy mieć na uwadze wcześniejsze doświadczenie pacjenta z danym produktem,

Około 40% pacjentów nie stosuje się do zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwpsychotycznych. Dla wielu pacjentów wygodniejsze jest stosowanie leków długodziałających podawanych w iniekcji domięśniowej, niż terapia doustna. Rekomendacje dotyczące stosowania leków długodziałających przedstawiono w tabeli poniżej. Autorzy wytycznych zaznaczyli, że stosowanie olanzapiny o przedłużonym działaniu jest związane ryzykiem wystąpienia poiniekcyjnego zespołu majaczeniowo-sedatywnego. Ponieważ nie zidentyfikowano badań porównujących olanzapinę z innym długodziałającym lekiem przeciwpsychotycznym. Z tego względu najwyższa kategoria dowodów nie została przyznana. Według wytycznych, preparaty o przedłużonym uwalnianiu powinny być stosowane u pacjentów, którzy wykazują chęć stosowania takiej terapii lub w przypadku gdy istotne klinicznie jest unikanie ukrytego niestosowania się do zaleceń lekarza.

Tab. 6. Rekomendacje dotyczące stosowania leków długodziałających podawanych w iniekcji.

Długodziałające leki przeciwpsychotyczne	Kategoria dowodów	Poziom rekomendacji
leki pierwszej generacji, klasyczne	A	1
rysperydon	A	1
paliperydon	A	1
olanzapina	A/B	2/3

Tab. 7. kategorie dowodów i poziom rekomendacji.

Kategoria dowodów:	Poziom rekomendacji
A – co najmniej dwa RCT wykazujące wyższość (superiority) nad placebo lub non-inferiority w porównaniu z aktywnym komparatorem	1 – kategoria dowodów, dobry stosunek ryzyka do korzyści
B – ograniczone dowody wskazujące na wyższość leku w porównaniu z placebo lub porównywalność z aktywną terapią	2 – kategoria dowodów A, umiarkowany stosunek ryzyka do korzyści
C – dowody z niekontrolowanych badań klinicznych, opisów przypadków, opinii ekspertów	3 – kategoria dowodów B
D – niespójne wyniki badań klinicznych	4 – kategoria dowodów C
E – negatywne wyniki badań klinicznych, wskazujące non-superiority w badaniach vs placebo i inferiority w badaniach z aktywnym komparatorem	5 – kategoria dowodów D
F – brak dowodów	

2.7.2.2 Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji

Ogólne zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania LPIIG [15]:

1. Zastosowanie każdego leku przeciwpsychotycznego lub jego zmiana (klasycznego lub LPIIG) powinno być uzasadnione klinicznie. Nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowalający przy dotychczasowym leczeniu. Klasyczne leki przeciwpsychotyczne mogą z powodzeniem być stosowane u różnych chorych i nie jest zalecane zmienianie leków klasycznych na LPIIG bez uzasadnienia.
2. Podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) w leczeniu danego zaburzenia psychicznego jest Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest jednak stosowanie leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) także poza wskazaniami zawartymi w ChPL.
3. Leczenie LPIIG, powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego.

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stosowane w schizofrenii:

Stosowane doustnie (p.o.)

- arypiprazol – stosowany u chorych z objawami negatywnymi i uprzednią tolerancją innych leków
 - rysperydon, amisulpryd – wskazane u leczeniu objawów negatywnych, pozytywnych i aktywizacji chorych
 - kwetiapina - w średnim nasileniu choroby, w leczeniu objawów negatywnych, afektywnych, nasilonych objawów pozapiramidowych
 - olanzapina – wskazana w leczeniu objawów pozytywnych, negatywnych, niepokóju, pobudzenia i bezsenności
 - sertindol – wskazany u chorych, u których nie obserwuje się zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, oraz dodatkowo u których stan zdrowia psychicznego nie poprawił się lub poprawa ta nie była wystarczająca po uprzednim leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, lub u chorych, którzy źle tolerowali leczenie (sedacja, hyperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe) innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji
 - zyprazydon - stosowany w leczeniu objawów pozytywnych i negatywnych
- stosowane w iniekcjach domięśniowych
- zyprazydon – stosowany w celu szybkiego opanowania pobudzenia, okres leczenia maksymalnie 3 dni

- olanzapina – stosowana w celu szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania, okres leczenia maksymalnie 3 dni.
- olanzapina o przedłużonym uwalnianiu – stosowana u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej
- rysperydon o przedłużonym działaniu – stosowany w nawrocie objawów psychotycznych, u chorych, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości, lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy tych chorych przy leczeniu tymi lekami. Poprzez „udokumentowany uporczywy brak współpracy” chorego w leczeniu należy rozumieć długotrwałe (trwające co najmniej 4 tygodnie) i utrzymujące się mimo prób zmiany postępowania chorego, co najmniej jedno z poniższych:
 - niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zalecanej dawce i w zalecony sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyboru leku, jego dawkowania i formy podawania leku)
 - stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza
 - dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie
 - nie zgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to nie zalecane zmiany w przyjmowaniu leków

2.7.2.3 Wytyczne SIGN

Zaostrzenie lub nawrót choroby

- W przypadku zaostrzenia lub nawrotu choroby należy rozważyć amisulpryd, olanzapinę lub rysperydon. Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny lub innych leków pierwszej generacji. Należy wziąć pod uwagę wcześniej stosowane terapie i związane z nimi profil bezpieczeństwa. Grade: A
- Leczenie należy kontynuować co najmniej 4 tygodnie. Grade D.
- W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, ocenę należy powtórzyć po 8 tygodniach terapii, chyba że istnieją istotne problemy z tolerancją leku. Grade D.

Zapobieganie nawrotom choroby

- U osób w remisji zaleca się leczenie podtrzymujące przez co najmniej dwa lata,
- Należy rozważyć amisulpryd, olanzapinę lub rysperydon. Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny lub innych leków pierwszej generacji
- Osobom, które wykazują chęć stosowania leków o przedłużonym działaniu lub tym mającym z problemem ze stosowaniem się do zaleceń lekarza należy zaproponować tego typu terapię podtrzymującą.

Schizofrenia lekooporna

Klozapina zalecana jest w lekoopornej schizofrenii, grade B.

2.7.2.4 Wytyczne NICE

Wybór leku przeciwpsychotycznego jest indywidualny dla każdego pacjenta i powinien być poprzedzony wywiadem z pacjentem, omówieniem korzyści terapeutycznych, a także możliwych zdarzeń niepożądanych, w tym:

- metabolicznych (np. przyrost masy ciała, cukrzyca).
- pozapiramidowych (ataksja, dyskineza i dystonia).
- sercowo-naczyniowych (wydłużenie odcinka QT).
- hormonalnych (wzrost stężenia prolaktyny).
- innych (subiektywne odczucia związane ze stosowaniem leków).

Ustalanie dawki leku powinno trwać 4-6 tygodni. Nie zaleca się stosowania dawki wysycającej leków przeciwpsychotycznych.

U pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby zaleca się farmakoterapię połączoną z terapią poznawczo-behawioralną lub terapię rodzin.

U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej dwoma różnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem drugiej generacji nie będącym pochodną klozapiny, zaleca się podanie klozapiny.

Stosowanie **domięśniowych leków przeciwpsychotycznych długodziałających** należy rozważyć:

- u pacjentów którzy woleliby stosować lek w takiej postaci
- w sytuacji gdy priorytetem jest unikanie skrytego (zamierzonego lub nie) niestosowania się do leczenia

2.7.2.5 Wytyczne CADTH

Rekomendacje wyróżniają dwa typy leków przeciwpsychotycznych:

- leki pierwszej generacji – typowe
- leki drugiej generacji – atypowe

W rekomendacjach wymieniono leki atypowe dostępne w Kanadzie: Arypiprazol, klozapina, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon.

Z leków o przedłużonym działaniu, podawanych w iniekcji dostępne są olanzapina, paliperydon i rysperydon. Ponadto, w Stanach Zjednoczonych dostępne są asenapina i iloperydon, w Unii Europejskiej amisulpiryd i sulpiryd.

2.8 Rekomendacje refundacyjne

Przeszukano strony internetowe agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne, z Danish Medicines Agency i Scottish Medicines Consortium. Zgodnie z informacją od Wnioskodawcy, pro-

dukt leczniczy Abilify Maintena® (arypiprazol) od czasu rejestracji (listopad 2013) uzyskał refundację w 15 krajach UE a w sześciu jest obecnie w procesie refundacyjnym.

W Tab. 8 przedstawiono odnalezione rekomendacje.

Tab. 8. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie dla arypiprazolu.

Kraj	Instytucja	Data	Rekomendacja i uzasadnienie
Dania	Danish Medicines Agency [8]	styczeń 2014	DMA rekomenduje finansowanie terapii arypiprazolem o przedłużonym działaniu stosowanym w iniekcji domięśniowej w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią po ustabilizowaniu arypiprazolem doustnym
Szkocja	SMC [12]	maj 2014	SMC rekomenduje finansowanie terapii Abilify Maintena® w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią po ustabilizowaniu doustnym arypiprazolem
Walia	AWMSG [9]	-	w oczekiwaniu na decyzję refundacyjną dotyczącą finansowania produktu Abilify Maintena® w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią po ustabilizowaniu doustnym arypiprazolem
Kanada	CDEC [10]	-	w oczekiwaniu na decyzję refundacyjną
Francja	HAS [11]		w oczekiwaniu na rekomendację, Rada Przejrzystości wstępnie rekomenduje finansowanie produktu Abilify Maintena® w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią po ustabilizowaniu doustnym arypiprazolem

3 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [2].

Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Wskazania do stosowania	Abilify Maintena jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu.
Dawkowanie	<p>W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej arypiprazolem przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA należy najpierw ustalić tolerancję po podaniu postaci doustnej arypiprazolu.</p> <p>Zalecana dawka początkowa i dawka podtrzymująca produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA wynosi 400 mg. Nie jest wymagane dobieranie indywidualnej dawki tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy należy podawać raz w miesiącu jako pojedyncze wstrzyknięcie (nie wcześniej niż po 26 dniach od podania poprzedniego wstrzyknięcia). Po podaniu pierwszego wstrzyknięcia przez 14 kolejnych dni należy kontynuować podawanie doustnej postaci arypiprazolu w dawce od 10 mg do 20 mg, aby utrzymać terapeutyczne stężenie arypiprazolu podczas rozpoczynania leczenia.</p> <p>Jeśli występują działania niepożądane po podaniu dawki 400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg raz na miesiąc.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ma wystarczających danych do ustalenia zaleceń dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie u tych pacjentów wymaga ostrożności, zaleca się postać doustną.</p> <p><u>Osoby wolno metabolizujące z udziałem CYP2D6</u> W przypadku pacjentów, u których rozpoznano wolny metabolizm z udziałem CYP2D6, dawka początkowa i dawka podtrzymująca powinna wynosić 300 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę należy zmniejszyć do 200 mg.</p> <p><u>Dostosowanie dawki z powodu interakcji</u> Dostosowanie dawki należy przeprowadzić u pacjentów przyjmujących równocześnie silne inhibitory CYP3A4 lub silne inhibitory CYP2D6 dłużej niż przez 14 dni. W razie odstawienia inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6, może być wymagane zwiększenie dawki do wcześniejszej wielkości dawki. W przypadku pojawienia się działań niepożądanych pomimo dostosowania dawki produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA, należy ponownie rozważyć, czy konieczne jest jednoczesne stosowanie inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4.</p> <p>Należy unikać równoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA przez okres dłuższy niż 14 dni, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia arypiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne.</p> <p>Dostosowanie dawki produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA u pacjentów jednocześnie przyjmujących silne inhibitory CYP2D6, silne inhibitory CYP3A4 i (lub) leki indukujące CYP3A4 dłużej niż przez 14 dni</p>
Sposób podania	<p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p>Produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego i nie wolno podawać go dożylnie ani podskórnie. Powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny. Zawiesinę należy wstrzykiwać niezwłocznie po rekonstytucji, ale można ją przechowywać w fiolce w temperaturze poniżej 25 °C przez maksymalnie 4 godziny. Zawiesinę należy wstrzykiwać powoli, jednorazowo (nie wolno dzielić dawek) do mięśnia pośladkowego. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, podając produkt leczniczy raz do jednego, raz do drugiego mięśnia pośladkowego.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne	<p>Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego ABILIFY MAINTENA. Informacje podane poniżej uzyskano z badań arypiprazolu w postaci doustnej. W związku z antagonistycznym działaniem wobec receptorów α1-adrenergicznych arypiprazol</p>

<p>rodzaje interakcji</p>	<p>może nasilać działanie określonych leków przeciwnadciśnieniowych.</p> <p>Biorąc pod uwagę podstawowe działanie arypiprazolu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność podczas podawania arypiprazolu jednocześnie z alkoholem lub w skojarzeniu z innymi lekami wywierającymi wpływ na OUN z nakładającymi się działaniami niepożądanymi, takimi jak uspokojenie polekowe.</p> <p>Należy zachować ostrożność, podając arypiprazol w skojarzeniu z lekami o znanym działaniu powodującym wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.</p> <p><u>Możliwy wpływ innych leków na produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA</u></p> <p>Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, więc nie jest konieczne dostosowywanie dawek u palaczy tytoniu.</p> <p><i>Chinidyna i inne silne inhibitory CYP2D6</i></p> <p>W badaniu klinicznym arypiprazolu podawanego doustnie zdrowym ochotnikom silny inhibitor CYP2D6 (chinidyna) zwiększał wartość AUC arypiprazolu o 107 %, natomiast wartość Cmax pozostawała niezmienną. Wartości AUC i Cmax dehydroarypiprazolu, czynnego metabolitu, były odpowiednio zmniejszone o 32 % i o 47 %. Można przewidywać, że inne silne inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą wywierać podobne działanie i dlatego należy w podobny sposób zmniejszyć dawkę.</p> <p><i>Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4</i></p> <p>W przypadku rozważania podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 w skojarzeniu z arypiprazolem potencjalne korzyści powinny przeważać nad potencjalnym ryzykiem dla pacjenta. Można spodziewać się łagodnego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazem) lub CYP2D6 (np. escyitalopram) z tym produktem leczniczym.</p> <p><i>Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4</i></p> <p>Należy unikać podawania leków indukujących CYP3A4 w skojarzeniu z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia arypiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne.</p> <p><i>Walproinian i lit</i></p> <p>Gdy walproinian lub lit były podawane w skojarzeniu z arypiprazolem, nie było klinicznie istotnych zmian w zakresie stężeń arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA.</p> <p><u>Możliwy wpływ produktu ABILIFY MAINTENA na inne produkty lecznicze</u></p> <p>W badaniach klinicznych doustne dawki 10-30 mg/dobę arypiprazolu nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), 2C9 (warfaryna), 2C19 (omeprazol) i 3A4 (deksstrometorfan). Ponadto w warunkach in vitro arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo, aby produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA powodował klinicznie istotne interakcje z innymi lekami za pośrednictwem tych enzymów.</p> <p>Kiedy arypiprazol był podawany w skojarzeniu z lamotryginą, deksstrometorfanem, warfaryną, omeprazolem, escyitalopramem lub wenlafaksyną, nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach tych leków. W związku z tym żadne modyfikacje dawki nie są konieczne podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym ABILIFY MAINTENA.</p> <p><i>Zespół serotoninowy</i></p> <p>Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol i możliwe objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zespołu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak SSRI/SNRI lub z lekami, o których wiadomo, że wpływają na zwiększenie stężenia arypiprazolu.</p>
<p>Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><u>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</u></p> <p>Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej</u></p> <p>Występowanie zachowań samobójczych jest właściwe w chorobach psychicznych i w niektórych przypadkach było zgłaszane niedługo po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwpsychotycznego lub po zmianie na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym arypiprazol.</p> <p><u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u></p> <p>Produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgowych, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym</p>

postępującego lub złośliwego.

Zgłaszano przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej żył (ang. venous thromboembolism, VTE) w związku ze stosowaniem produktów przeciwpsychotycznych.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych nad leczeniem arypiprazolem w postaci doustnej częstość przypadków wydłużenia odstępu QT była porównywalna z placebo. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez występujące w trakcie leczenia arypiprazolem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych produktem ABILIFY MAINTENA, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia arypiprazolem.

Drgawki

W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów drgawkowych w czasie leczenia arypiprazolem. Z tego powodu arypiprazol należy stosować zachowując ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Zwiększona śmiertelność

W trzech badaniach nad arypiprazolem w postaci doustnej z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera (n = 938; średnia wieku: 82,4 lat; zakres: 56-99 lat), pacjentom leczonym arypiprazolem zagrażało większe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

W tych samych badaniach nad arypiprazolem w postaci doustnej zgłaszano występowanie u pacjentów działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (np. udar, przemijający napad niedokrwieny), w tym zgonów (średnia wieku: 84 lata; zakres: 78-88 lat).

Produkt leczniczy ABILIFY MAINTENA nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, zgłaszano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem

Nadwrażliwość

Podczas przyjmowania arypiprazolu mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych.

Zwiększenie się masy ciała

Zwiększenie się masy ciała często obserwuje się u pacjentów ze schizofrenią w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych o znanym wpływie na zwiększanie się masy ciała, współistniejącymi chorobami i niehigienicznym trybem życia.

Dysfagia

Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka zachyłkowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu wśród pacjentów, którym przepisano arypiprazol w postaci doustnej, niezależnie od tego, czy wcześniej takie uzależnienie od hazardu występowało w wywiadzie medycznym. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania i należy ich szczególnie monitorować.

4 Populacja

Produkt Abilify Maintena jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu. W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej aripiprazolem przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Abilify Maintena należy najpierw ustalić tolerancję po podaniu postaci doustnej aripiprazolu.

Obecnie w Polsce refundowane są dwa neuroleptyki nowej generacji o przedłużonym uwalnianiu, podawane w iniekcji domięśniowej: olanzapina i rysperydon [19]. W obu przypadkach, zakres wskazań refundacyjnych został doprecyzowany w stosunku do wskazań rejestracyjnych do leczenia nawrotu objawów psychotycznych podczas leczenia neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Ponadto, kolejny neuroleptyk nowej generacji o przedłużonym uwalnianiu, podawany w iniekcji domięśniowej – paliperydon, uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w terapii dorosłych pacjentów ze schizofrenią po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy. Widoczna jest zatem uzasadniona skłonność w praktyce refundacyjnej do zawężania populacji docelowej do pacjentów, u których forma podania w największym stopniu adresuje potrzeby kliniczne, tj. skłonność do braku współpracy pacjenta i wynikające z niej nawroty choroby.

Mając na uwadze powyższe informacje, także dla produktu Abilify Maintena naturalne wydaje się analogiczne zawężenie populacji refundacyjnej. We wniosku refundacyjnym doprecyzowano zatem definicję populacji do dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu.

5 Komparatory

Niniejszy rozdział przedstawia charakterystykę komparatorów dla Abilify Maintena, uwzględnionych w przeglądzie systematycznym i dalszych analizach HTA, oraz zawiera uzasadnienie ich wyboru.

5.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi;
- najtańszymi;
- najskuteczniejszymi;
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Jak wspomniano powyżej, obecnie w Polsce refundowane są dwa neuroleptyki nowej generacji o przedłużonym uwalnianiu, podawane w iniekcji domięśniowej: olanzapina i rysperydon. Dodatkowo paliperydon podawany w iniekcji uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM. Oznacza to, że w polskiej praktyce refundacyjnej i klinicznej przyjęto za zasadne stosowanie długo działających leków podawanych w postaci iniekcji, tak więc analiza dla przedmiotowego leku powinna skoncentrować się na porównaniu Abilify Maintena z obecnie dostępnymi lekami tego typu. Zatem jako komparatory należy wskazać olanzapinę LAI, rysperydon LAI i paliperydon LAI. Względna ważność tych komparatorów wynika z ich dostępności określonej refundacją i wymogami klinicznymi.

Paliperydon LAI nie jest obecnie refundowany, więc wydaje się relatywnie najmniej istotnym komparatorem. Nie wydaje się też zasadne uwzględnianie go w analizie ekonomicznej. Olanzapina LAI jest refundowana, jednak jej stosowanie wymaga wcześniejszej stabilizacji choroby za pomocą doustnej olanzapiny. Rysperydon LAI jest refundowany i może być stosowany bezpośrednio także po arypiprazolu doustnym, tym samym jest najbardziej klinicznie istotnym komparatorem.

W związku z dostępnością badań typu *head-to-head*, aby przedstawić w szerszym kontekście bezpieczeństwo produktu Abilify Maintena, w analizie klinicznej warto dodatkowo przedstawić wyniki porównań vs placebo i arypiprazol doustny. Jednocześnie te dwa komparatory nie stanowią rzeczywistej alternatywy i nie powinny być uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Tab. 9. Refundowane w Polsce leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji o przedłużonym uwalnianiu.

Substancja czynna	Zarejestrowane wskazanie	Zakres wskazań objętych refundacją
Rysperydon	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
Olanzapina	Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Przed podaniem produktu ZYPADHERA leczenie należy rozpocząć od podania olanzapiny w postaci doustnej w celu ustalenia tolerancji i odpowiedzi na lek.	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
Paliperydon	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem. U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, lek można stosować bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.	Wnioskowane wskazanie: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Oprócz leków drugiej generacji stosowanych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii, na rynku dostępne są również leki klasyczne (typowe) o przedłużonym działaniu, przeznaczone do stosowania w iniekcji: haloperydol, flupentyksol i zuklopentyksol, wszystkie są obecnie refundowane ze środków publicznych [19]. Ponieważ są to leki starszej generacji, wykluczono je z listy potencjalnych komparatorów.

5.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

Komparatorami dla arypiprazolu LAI są rysperydon LAI, olanzapina LAI i paliperydon LAI. W niniejszym rozdziale dodatkowo scharakteryzowano sam arypiprazol.

5.2.1 Rysperydon

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [28]

Postać farmaceutyczna	Rispolept Consta, 25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Risplept Consta, 37,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Risplept Consta, 50 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Wskazania do stosowania	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.
Dawkowanie	<u>Dorośli</u> <i>Dawka początkowa:</i> Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę rysperydonu doustnie przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć następujący schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniejszą doustnego rysperydonu podawanego doustnie powinni otrzymywać 25 mg produktu Risplept Consta, natomiast u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami należy rozważyć większą dawkę produktu Risplept Consta – 37,5 mg.

	<p>U pacjentów nieprzyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie, należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia rysperydonem doustnie - przed wyborem początkowej dawki domięśniowej. Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg produktu Rispolept Consta co dwa tygodnie. U pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć większą dawkę produktu Rispolept Consta - 37,5 mg.</p> <p>Należy zapewnić wystarczająco skuteczną terapię doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia po wykonaniu pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta.</p> <p>Rispolept Consta nie powinien być stosowany w ostrym pogorszeniu schizofrenii bez zapewnienia wystarczająco skutecznej terapii doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca:</i></p> <p>Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. Dla niektórych pacjentów może być korzystne podanie większej dawki - 37,5 mg lub 50 mg. Dawek nie należy zwiększać częściej, niż raz na 4 tygodnie. Wyników zwiększenia dawki należy oczekiwać najwcześniej po trzech tygodniach od podania pierwszej iniekcji zawierającej zmienioną dawkę. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści po podaniu dawki 75 mg. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg podawanych co dwa tygodnie.</p> <p><u>Pacjenci w wieku podeszłym</u></p> <p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. U pacjentów nie przyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie zalecana dawka wynosi 25 mg produktu Rispolept Consta co dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę doustnego rysperydonu przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć poniższy schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniej doustnego rysperydonu powinni otrzymywać 25 mg produktu Rispolept Consta, natomiast u pacjentów leczonych wyższymi doustnymi dawkami należy rozważyć wyższą dawkę produktu Rispolept Consta - 37,5 mg.</p> <p>Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta do pojawienia się działania produktu. Dane kliniczne dotyczące zastosowania produktu Rispolept Consta u osób w podeszłym wieku są niewystarczające. Produkt Rispolept Consta należy stosować z ostrożnością u osób w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań produktu Rispolept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.</p> <p>W przypadku konieczności zastosowania produktu Rispolept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się podanie doustnie rysperydonu w dawce początkowej 0,5 mg dwa razy na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. W drugim tygodniu można stosować dawkę 1 mg dwa razy na dobę lub 2 mg raz na dobę. W przypadku, gdy dawka wynosząca co najmniej 2 mg na dobę jest dobrze tolerowana, produkt Rispolept Consta można podawać w postaci wstrzyknięć w dawce 25 mg co dwa tygodnie.</p> <p>Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta do pojawienia się działania produktu.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Produktu Rispolept Consta nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.</p>
Sposób podania	<p>Produkt Rispolept Consta należy podawać co dwa tygodnie w głębokiej, domięśniowej iniekcji w mięsień naramienny lub pośladkowy, używając w tym celu odpowiedniej bezpiecznej igły. Do iniekcji w mięsień naramienny należy użyć 1-calowej igły dokonując wstrzyknięć na zmianę raz w jedno, raz w drugie ramię. Do iniekcji w mięsień pośladkowy należy użyć 2-calowej igły, dokonując wstrzyknięć na zmianę raz w jeden, raz w drugi pośladek. Produktu nie wolno wstrzykiwać dożylnie</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Badania nad interakcjami dotyczyły rysperydonu podawanego doustnie.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność podczas przepisywania rysperydonu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, np.: leki przeciwarytmiczne klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), leki przeciwarytmiczne klasy III (np.: amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: amitriptylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np.: chinina i meflochi-</p>

<p>Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>na) oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardię lub z lekami hamującymi metabolizm wątrobowy rysperydonu.</p>
	<p><u>Możliwość wpływu produktu Rispolept Consta na inne leki</u> Rysperydon należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi substancjami działającymi ośrodkowo - w szczególności produktami zawierającymi alkohol, opioidy, leki przeciwhistaminowe oraz benzodiazepiny - ze względu na zwiększone ryzyko sedacji. Rispolept Consta może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu obserwowano istotne klinicznie niedociśnienie po zastosowaniu rysperydonu w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Rysperydon nie ma istotnego klinicznie wpływu na parametry farmakokinetyczne litu, kwasu walproinowego, digoksyny lub topiramatu.</p>
	<p><u>Możliwość wpływu innych leków na produkt Rispolept Consta</u> Karbamazepina zmniejsza stężenie czynnej frakcji przeciwpsychotycznej rysperydonu w osoczu krwi. Podobne działanie można zaobserwować podczas stosowania leków, takich jak np. ryfampicyna, fenytoina i fenobarbital, indukujących enzym wątrobowy CYP 3A4 jak również glikoproteinę P. Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory CYP 2D6 zwiększają stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Werapamil - inhibitor CYP 3A4 i P-gp, zwiększa stężenie rysperydonu w osoczu. Galantamina i donepezyl nie mają istotnego klinicznie wpływu na parametry farmakokinetyczne rysperydonu i czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niektóre leki beta-adrenolityczne mogą powodować zwiększenie stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale nie jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Amitryptylina nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne rysperydonu ani na czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Cymetydyna i ranitydyna zwiększają dostępność biologiczną rysperydonu, ale jedynie w minimalnym stopniu wpływają na czynną frakcję przeciwpsychotyczną. Erytromycyna inhibitor CYP 3A4 nie zmienia farmakokinetyki rysperydonu ani jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Zwiększona umieralność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem stosujących równocześnie furosemid.</p>
	<p><u>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</u> <u>Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem</u> Stosowanie produktu Rispolept Consta u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie było przedmiotem badań, dlatego nie jest on wskazany do stosowania w tej grupie pacjentów. <i>Zwiększona umieralność u osób w podeszłym wieku z otępieniem</i> W metaanalizie 17 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również rysperydonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali atypowe leki przeciwpsychotyczne, występowała zwiększona umieralność w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniach z doustnie podawanym produktem leczniczym Rispolept, kontrolowanych placebo, w tej populacji pacjentów, umieralność wynosiła 4,0% wśród pacjentów leczonych rysperydonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. <i>Jednoczesne stosowanie z furosemidem</i> W badaniach klinicznych doustnych postaci produktu Rispolept, kontrolowanych placebo, przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid, obserwowano występowanie większej umieralności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lata, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Zwiększoną umieralność u pacjentów leczonych rysperydonem oraz furosemidem stwierdzono w dwóch spośród czterech badań klinicznych. Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie było związane z podobnymi obserwacjami. Zwiększona umieralność nie występuje u pacjentów leczonych równocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na umieralność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać. <u>Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ang. Cerebrovascular Adverse Events, CVAE)</u> Produkt Rispolept Consta należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka</p>

udar mózgu.

Niedociśnienie ortostatyczne

W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania rysperydonu u pacjentów z chorobami układu krążenia (np.: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, odwodnienie, hipowolemia, choroby naczyniowo-mózgowe). Należy ocenić ryzyko/korzyści dalszej terapii produktem Risperlept Consta, gdy istotnie kliniczne niedociśnienie się utrzymuje.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

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

Hiperglikemia i cukrzyca

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

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania produktu leczniczego Risperlept Consta stwierdzano przypadki znacznego zwiększenia masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Hiperprolaktynemia

Badania hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworowych w guzach piersi u ludzi. Pomimo, że nie stwierdzono do tej pory w badaniach klinicznych i epidemiologicznych wyraźnego związku z podawanymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy zachować ostrożność u pacjentów z wywiadem w tym kierunku. Risperlept Consta należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej: hiperprolaktynemią lub guzami prolaktynozależnymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Jednak podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zaleca się ostrożność w przypadku przepisywania rysperydonu u pacjentów z chorobami układu krążenia, wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, bradykardią, zaburzeniami elektrolitowymi (niedoborem potasu lub magnezu), które mogą zwiększać ryzyko arytmii jednocześnie z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT.

Drgawki

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

Priapizm

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

Regulacja temperatury ciała	<p>Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu Risperlept Consta pacjentom, u których mogą wystąpić czynniki sprzyjające podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: wykonujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie ekstremalnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.</p> <p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</u></p> <p>Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. Venous thromboembolism). Ze względu na występujące często u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nabyte czynniki ryzyka VTE, przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia produktem leczniczym Risperlept Consta należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u></p> <p>Przeprowadzono badania nad rysperydonem podawanym doustnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, jednakże w przypadku produktu Risperlept Consta nie wykonywano takich badań, dlatego należy zachować ostrożność podając go pacjentom z tej grupy.</p> <p><u>Podawanie leku</u></p> <p>Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu Risperlept Consta do naczynia krwionośnego.</p>
------------------------------------	---

5.2.2 Olanzapina

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [21]

Postać farmaceutyczna	<p>ZYPADHERA 210 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>ZYPADHERA 300 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>ZYPADHERA 405 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</p>												
Wskazania do stosowania	<p>Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej.</p>												
Dawkowanie	<p>Dawkowanie</p> <p>Przed podaniem produktu ZYPADHERA leczenie należy rozpocząć od podania olanzapiny w postaci doustnej w celu ustalenia tolerancji i odpowiedzi na lek.</p> <p>W celu ustalania pierwszej dawki produktu ZYPADHERA u wszystkich pacjentów należy kierować się następującym schematem:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="padding: 5px;">Docelowa dawka olanzapiny w postaci doustnej</th> <th style="padding: 5px;">Zalecana dawka początkowa produktu ZYPADHERA</th> <th style="padding: 5px;">Dawka podtrzymująca po 2 miesiącach leczenia produktem ZYPADHERA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">10 mg/dobę</td> <td style="padding: 5px;">210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie</td> <td style="padding: 5px;">150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">15 mg/ dobę</td> <td style="padding: 5px;">300 mg co 2 tygodnie</td> <td style="padding: 5px;">210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">20 mg/ dobę</td> <td style="padding: 5px;">300 mg co 2 tygodnie</td> <td style="padding: 5px;">300 mg co 2 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table>	Docelowa dawka olanzapiny w postaci doustnej	Zalecana dawka początkowa produktu ZYPADHERA	Dawka podtrzymująca po 2 miesiącach leczenia produktem ZYPADHERA	10 mg/dobę	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie	150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie	15 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie	20 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	300 mg co 2 tygodnie
Docelowa dawka olanzapiny w postaci doustnej	Zalecana dawka początkowa produktu ZYPADHERA	Dawka podtrzymująca po 2 miesiącach leczenia produktem ZYPADHERA											
10 mg/dobę	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie	150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie											
15 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie											
20 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	300 mg co 2 tygodnie											
Dostosowanie dawki	<p>W ciągu pierwszych 1-2 miesięcy leczenia należy ściśle monitorować pacjentów ze względu na możliwość nawrotu objawów choroby. W przypadku stosowania leków przeciwpsychotycznych poprawa stanu klinicznego może nastąpić po kilku dniach lub tygodniach leczenia. W tym okresie należy ściśle kontrolować stan pacjentów. W trakcie leczenia można dostosowywać dawkowanie produktu w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Po powtórnej ocenie klinicznej dawkę można ustalić w zakresie od 150 mg do 300 mg co 2 tygodnie lub w zakresie od 300 mg do 405 mg co 4 tygodnie.</p>												
Suplementacja	<p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby nie zezwalano na suplementację olanzapiną w postaci doustnej. Jeśli suplementacja olanzapiny w formie doustnej jest wskazana ze względów klinicznych, całkowita dawka złożona olanzapiny, podana w obu postaciach nie powinna być większa od odpowiadającej maksymalnej dawki olanzapiny w postaci</p>												

	<p>doustnej wynoszącej 20 mg na dobę.</p> <p><u>Zmiana leczenia na inne przeciwpsychotyczne produkty lecznicze</u></p> <p>Nie ma gromadzonych systematycznie danych dotyczących zamiany leczenia produktem ZYPADHERA na inne leki przeciwpsychotyczne. Sól embonianu olanzapiny wykazuje wolne tempo rozpuszczania, co zapewnia powolne uwalnianie produktu w sposób ciągły przez około 6 do 8 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu. Dlatego konieczne i uważane za właściwe ze względów medycznych jest pozostawianie pacjenta pod nadzorem lekarza, zwłaszcza przez pierwsze 2 miesiące po odstawieniu produktu ZYPADHERA i rozpoczęciu przyjmowania innego leku przeciwpsychotycznego.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu ZYPADHERA u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). Nie zaleca się stosowania produktu ZYPADHERA u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że został ustalony dobrze tolerowany i skuteczny schemat dawkowania olanzapiny w postaci doustnej. Mniejsza dawka początkowa (150 mg co 4 tygodnie) nie jest standardowo zalecana, ale należy rozważyć jej stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, u których występują kliniczne czynniki ryzyka. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem ZYPADHERA u pacjentów w wieku >75 lat.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu ZYPADHERA u tych pacjentów, chyba że został ustalony dobrze tolerowany i skuteczny schemat dawkowania olanzapiny w postaci doustnej. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (150 mg co 4 tygodnie). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 150 mg co 4 tygodnie i być ostrożnie zwiększana.</p> <p><u>Osoby palące</u></p> <p>Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek są takie same u pacjentów niepalących i palących. Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu. Zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny. W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki. Jeśli wskazane jest zwiększenie dawki u tych pacjentów, należy je wykonywać z zachowaniem szczególnej ostrożności.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ZYPADHERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p>
<p>Sposób podania</p>	<p>Produkt ZYPADHERA należy podawać wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w mięsień pośladkowy, przez pracownika służby zdrowia przeszkolonego w zakresie właściwej techniki wykonywania iniekcji i w warunkach, w których istnieje możliwość obserwacji pacjenta po wstrzyknięciu, oraz zapewniony jest dostęp do właściwej opieki medycznej w przypadku przedawkowania produktu.</p> <p>Przez co najmniej 3 godziny po każdym wstrzyknięciu pacjenta należy obserwować w placówce służby zdrowia przez odpowiednio przeszkolony personel w celu identyfikacji możliwych objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania olanzapiny. Bezpośrednio przed opuszczeniem placówki służby zdrowia przez pacjenta należy upewnić się, że jest on świadomy, zorientowany i nie występują u niego żadne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania. Jeśli istnieje podejrzenie przedawkowania produktu, należy zapewnić ścisły nadzór medyczny i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy wydłużyć 3-godzinny okres obserwacji, jeżeli jest to wskazane ze względów klinicznych, w przypadku pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania olanzapiny.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.</p> <p>Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących produkty lecznicze, które mogą wywołać niedociśnienie lub uspokojenie polekowe.</p> <p><u>Potencjalne interakcje mające wpływ na olanzapinę</u></p> <p>Ponieważ olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2, substancje, które wybiórczo indukują lub hamują ten izoenzym mogą mieć wpływ na farmakokinetykę olanzapiny.</p> <p><u>Indukcja CYP1A2</u></p> <p>Metabolizm olanzapiny może być indukowany przez palenie tytoniu i karbamazepinę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny.</p> <p><u>Hamowanie CYP1A2</u></p> <p>Stwierdzono istotne hamowanie metabolizmu olanzapiny przez fluwoksaminę, która jest specyficznym inhibitorem CYP1A2. Stężenie maksymalne C_{max} olanzapiny po podaniu fluwoksaminy zwiększało się średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn. Pole pod krzywą (AUC) olanzapiny zwiększało się średnio o odpowiednio 52% i o 108%. W przypadku równoczesnego stosowania fluwoksaminy lub innego inhibitora CYP1A2 takiego jak np. cypro-</p>

	<p>floksacyna, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej olanzapiny. W przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem CYP1A2, należy rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny. Nie stwierdzono, aby fluoksetyna (inhibitor CYP2D6), pojedyncze dawki leków zobojętniających kwas solny (glin, magnez) czy cymetydyna w istotny sposób wpływały na farmakokinetykę olanzapiny.</p> <p><u>Potencjalny wpływ olanzapiny na inne produkty lecznicze</u> Olanzapina może wywierać antagonistyczne działanie wobec bezpośrednich i pośrednich agonistów dopaminy. Olanzapina nie hamuje in vitro głównych izoenzymów CYP450 (np. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji. Nie stwierdzono interakcji olanzapiny podawanej równocześnie z litem czy biperydenem. Monitorowanie stężeń terapeutycznych walpronianu w osoczu nie wskazuje na konieczność zmiany jego dawki po rozpoczęciu jednoczesnego podawania olanzapiny.</p> <p><u>Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego</u> Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących produkty lecznicze mogące hamować aktywność ośrodkowego układu nerwowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania olanzapiny i leków podawanych w leczeniu choroby Parkinsona u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem.</p> <p><u>Odstęp QTc</u> Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie olanzapinę z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QTc (</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia jaskry z wąskim kątem.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Należy zachować ostrożność i przestrzegać właściwej techniki wykonywania iniekcji, aby uniknąć przypadkowego podania produktu do naczynia krwionośnego lub podskórnie.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z ostrym pobudzeniem lub ciężkim stanem psychiatrycznym</u> Nie należy stosować produktu ZYPADHERA u pacjentów z ostrym pobudzeniem w przebiegu schizofrenii lub z ciężkim stanem psychiatrycznym, ponieważ należy zapewnić natychmiastową kontrolę objawów.</p> <p><u>Zespół poiniekcyjny</u> W badaniach klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem produktu do obrotu, zdarzenia którym towarzyszyły objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania olanzapiny obserwowano u pacjentów po wstrzyknięciu produktu ZYPADHERA.</p> <p><u>Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia</u> Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z miejscem wstrzyknięcia był ból. Większość zgłaszanych działań miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.</p> <p><u>Psychoza i (lub) zaburzenia zachowania spowodowane otępieniem</u> Nie zaleca się stosowania olanzapiny u pacjentów z objawami psychozy i (lub) zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania incydentów naczyniowo-mózgowych.</p> <p><u>Choroba Parkinsona</u> Nie zaleca się stosowania olanzapiny w leczeniu psychozy wywołanej przyjmowaniem agonistów dopaminy u pacjentów z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)</u> Podczas stosowania olanzapiny w postaci doustnej również zgłaszano rzadkie przypadki ZZN.</p> <p><u>Hiperglikemia i cukrzyca</u> Niezbędnie często zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i (lub) rozwój albo nasilenie cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicią ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, np. wykonywać pomiar stężenia glukozy we krwi przed rozpoczęciem leczenia, 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia olanzapiną a następnie raz na rok.</p> <p><u>Zmiany stężenia lipidów</u> W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, u pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów.</p> <p><u>Aktywność antycholinergiczna</u> Choć wykazano aktywność antycholinergiczną olanzapiny in vitro, doświadczenia z badań klinicznych ujawniły małą częstość występowania objawów z nią związanych. Jednakże, ponieważ doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem olanzapiny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami jest ograniczone, należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit i podobnymi schorzeniami.</p> <p><u>Czynność wątroby</u></p>

Często obserwowano przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwłaszcza w początkowym etapie podawania preparatu. Należy zachować ostrożność i wykonać badania kontrolne u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności wątroby, u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ograniczoną czynnościową rezerwą wątrobową oraz u pacjentów stosujących produkty o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. U pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby (w tym wątrobokomórkowe i cholestatyczne uszkodzenie wątroby oraz mieszaną postać uszkodzenia wątroby), należy przerwać leczenie olanzapiną.

Neutropenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się z jakiegokolwiek przyczyny małą liczbę leukocytów i (lub) granulocytów obojętnochłonnych, u pacjentów przyjmujących produkty mogące wywoływać neutropenię, u pacjentów z zahamowaniem czynności i (lub) toksycznym uszkodzeniem szpiku indukowanym przez produkt w wywiadzie, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku spowodowanym współistniejącą chorobą, radioterapią bądź chemioterapią i u pacjentów z hipereozynofilią lub chorobą mieloproliferacyjną. U pacjentów leczonych jednocześnie olanzapiną i walproinianem często zgłaszano neutropenię.

Przerwanie leczenia

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

Odstęp QT

W badaniach klinicznych istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc u pacjentów leczonych olanzapiną w postaci doustnej (skorygowane wg wzoru Fridericia $[QTcF] \geq 500$ milisekund [ms] w każdym momencie po rozpoczęciu badania, dla pacjentów z odstępem $QTcF < 500$ ms przed rozpoczęciem badania) występowało niezbyt często (0,1% do 1%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania kardiologicznych działań niepożądanych.

Zakrzep z zatorami

Podczas leczenia olanzapiną, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) zgłaszano występowanie zakrzepów z zatorami w układzie żylnym.

Ogólna aktywność ośrodkowego układu nerwowego

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

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując olanzapinę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub poddanych czynnikom obniżającym próg drgawkowy.

Późne dyskinezy

W badaniach porównawczych trwających 1 rok lub krócej późne dyskinezy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w przypadku stosowania olanzapiny. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez rośnie wraz z czasem trwania leczenia. Dlatego jeżeli u pacjenta przyjmującego olanzapinę wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu.

Niedociśnienie ortostatyczne

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

Nagły zgon sercowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nagłych zgonów sercowych u pacjentów stosujących olanzapinę.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat)

Ze względu na zmiany biochemiczne i fizjologiczne oraz zmniejszenie masy mięśniowej nie zaleca się podawania tej postaci produktu w tej podgrupie pacjentów.

5.2.3 Paliperydon

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [23]

Postać farmaceutyczna	XEPLION, 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu XEPLION, 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu XEPLION, 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu XEPLION, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu XEPLION, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu								
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy XEPLION jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem. U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować XEPLION bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.								
Dawkowanie	<p>Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego XEPLION od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne.</p> <p>Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu.</p> <p>Po podaniu drugiej dawki comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.</p> <p>Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego XEPLION, ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania dawek podtrzymujących może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach.</p> <p><i>Zamiana z doustnego paliperydonu lub rysperydonu</i> W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub rysperydonu. Stosowanie produktu leczniczego XEPLION należy rozpocząć, jak opisano powyżej.</p> <p><i>Zamiana z rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu</i> Przestawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym XEPLION, należy zastąpić nim następne zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego XEPLION w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w dniu 1. i dniu 8.) Pacjenci, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperydon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego comiesięcznymi dawkami produktu leczniczego XEPLION, zgodnie z przeliczeniem zamieszczonym w poniższej tabeli:</p> <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="padding: 5px;">Poprzednia dawka rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu</th> <th style="padding: 5px;">Produkt leczniczy XEPLION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">25 mg co 2 tygodnie</td> <td style="padding: 5px;">50 mg co miesiąc</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">37,5 mg co 2 tygodnie</td> <td style="padding: 5px;">75 mg co miesiąc</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">50 mg co 2 tygodnie</td> <td style="padding: 5px;">100 mg co miesiąc</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przerywając stosowanie produktu leczniczego XEPLION, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter jego uwalniania. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe (EPS).</p> <p><u>Pominięte dawki</u> <i>Unikanie pominięć dawek</i> Zaleca się podanie drugiej dawki początkowej produktu leczniczego XEPLION tydzień po podaniu pierwszej dawki. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać drugą dawkę 4 dni przed lub po wyznaczonym terminie jednego tygodnia (dnia 8.). Podobnie, trzecią i kolejne dawki po początkowym schemacie dawkowania zaleca się podawać w odstępach comiesięcznych. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjentom można podać dawkę do 7 dni przed lub po upływie miesiącznego terminu.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u osób w wieku >65 lat. Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego XEPLION u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek.</p>	Poprzednia dawka rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu	Produkt leczniczy XEPLION	25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc	37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc	50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc
Poprzednia dawka rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu	Produkt leczniczy XEPLION								
25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc								
37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc								
50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc								

<p>Sposób podania</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p> <p>Przeciwwskazania</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego XEPLION u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 ml/min) zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego XEPLION od dawki wynoszącej 100 mg w 1. dniu leczenia i 75 mg tydzień później. Obie dawki należy podawać do mięśnia naramiennego. Zalecana comiesięczna dawka podtrzymująca wynosi 50 mg, a możliwy zakres to 25 do 100 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na lek i (lub) skuteczności. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego XEPLION u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny < 50 ml/min).</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperydonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperydonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.</p> <p>Inne grupy szczególne Nie ma zaleceń dotyczących dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION u dzieci w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych.</p>
	<p>XEPLION jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach. Dawki nie wolno podawać dożylnie ani podskórnie.</p>
	<p>Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego XEPLION wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi ostęp QT, np. lekami przeciwwarytmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopyramid) oraz lekami przeciwwarytmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), a także niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także przeciwmalarycznymi (np. meflokina).</p>
	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
	<p>Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym Produktu leczniczego XEPLION nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.</p>
	<p>Odstęp QT Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisywany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT</p> <p>Złośliwy zespół neuroleptyczny Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego.</p> <p>Późne dyskinezy Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) twarzy.</p> <p>Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych w tym produktu leczniczego XEPLION stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy.</p> <p>Hiperglikemia i cukrzyca Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy.</p> <p>Zwiększenie masy ciała Podczas stosowania produktu XEPLION zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.</p> <p>Hiperprolaktynemia Badania hodowli tkankowych sugerują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z nowotworami potencjalnie zależnymi od prolaktyny.</p> <p>Hipotonia ortostatyczna Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u nie-</p>

których pacjentów hipotonię ortostatyczną.

Drgawki

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

Zaburzenia czynności nerek

Stężenia paliperydonu w osoczu są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego XEPLION u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania produktu leczniczego XEPLION u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego XEPLION.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Lekarz przepisujący XEPLION pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (DLB — Dementia with Lewy Bodies) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS — Neuroleptic Malignant Syndrome), jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne..

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (do których należy rysperydon) stosowane łącznie z lekami o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano również przypadki priapizmu wywołane przez paliperydon, będący aktywnym metabolitem rysperydonu. Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 3-4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu XEPLION pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. venous thromboembolism, VTE).

Działanie przeciwwymiotne

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

Sposób podawania

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

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa_{1a}-adrenergiczne, takie jak XEPLION, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy (ang. Intraoperative floppy iris syndrome, IFIS).

6 Oceniane punkty końcowe

W analizie efektywności klinicznej zostaną ocenione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Jako główne punkty końcowe wybrano:

- odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby,
- odsetek pacjentów w remisji,
- nasilenie choroby oceniane na skalach PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków,
- przerwanie leczenia.

7 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy ustalono następujący schemat PICO

Tab. 10. Schemat PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu.
Rodzaj interwencji (I)	Aripiprazol o przedłużonym uwalnianiu podawany w iniekcji domięśniowej
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Preparaty przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu drugiej generacji stosowane w iniekcji: <ul style="list-style-type: none"> ○ olanzapina, ○ rysperydon ○ paliperydon
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby • odsetek pacjentów w remisji • nasilenie choroby oceniane na skalach PANSS (z ang. Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S (z ang. Clinical Global Impression-Severity) • występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem neuroleptyków • przerwanie leczenia

Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu schizofrenii – stan na dzień 1 listopada 2014 roku

178.11, Leki przeciwpsychotyczne - amisulpiryd

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Amisulpridum	Amisan , tabl., 50 mg	60 tabl. (5 blist.po 12)	5909990762880	23,76	31,27	30,24	Schizofrenia	ryczałt	4,23	27,04
Amisulpridum	Amisan, tabl., 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990762965	48,45	60,46	60,46			3,2	57,26
Amisulpridum	Amisan , tabl., 200 mg	60 tabl.	5909990762972	97,2	115,65	115,65			3,2	112,45
Amisulpridum	Amisan, tabl., 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990762996	99,36	117,92	117,92			3,2	114,72
Amisulpridum	ApoSuprid, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	5909990936502	48,46	60,47	60,47			3,2	57,27
Amisulpridum	ApoSuprid, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990936557	97,2	115,65	115,65			3,2	112,45
Amisulpridum	Candela, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990798193	27	34,67	30,24			7,63	27,04
Amisulpridum	Candela, tabl., 200 mg	30 tabl.	5909990798209	48,6	60,62	60,47			3,35	57,27
Amisulpridum	Candela, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990798230	97,2	115,65	115,65			3,2	112,45
Amisulpridum	Solian, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990840816	25,27	32,84	30,24			5,8	27,04
Amisulpridum	Solian, tabl., 200 mg	30 tabl. (blist.)	5909990840915	48,46	60,47	60,47			3,2	57,27
Amisulpridum	Solian, tabl. powl., 400 mg	30 tabl. (blist.)	5909990841011	97,2	115,65	115,65			3,2	112,45

178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	28 tabl. (blist.)	5909990002306	352,97	392,39	392,39	Choroba afektywna dwubiegunowa, Schizofrenia	ryczałt	3,2	389,19

172.2, Leki przeciwpsychotyczne - chlorpromazyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
-------------------	----------------------------	----------------------	---------	-----	----	------------------------------	------------------------------------	--------------------	------------------------------------	-------------

										niobiorcy	
Chlorpromazi-num	Fenactil, krople doustne, roztwór, 40 mg/g	10 g	5909990274314	2,95	4,34	4,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0	4,34	

179.3, Leki przeciwpsychotyczne - chlorprotyksen do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Chlorprothixen	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 15 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990203017	7,45	9,57	5,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,57	4
Chlorprothixen	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 15 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990203017	7,45	9,57	5,72	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	ryczałt	7,05	2,52
Chlorprothixen	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990203116	13,93	19,06	19,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,72	13,34
Chlorprothixen	Chlorprothixen Zentiva, tabl. powł., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990203116	13,93	19,06	19,06	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	ryczałt	3,2	15,86

178.1, Leki przeciwpsychotyczne - klozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Clozapinum	Klozapol, tabl, 25 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990139422	9,72	12,67	9,14	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,53	9,14
Clozapinum	Klozapol, tabl., 100 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990139521	25,81	33,52	33,52			0	33,52
Sulpiridum	Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 100 mg	24 kaps. (blist.)	5909990159314	4,48	6,58	6,58			0	6,58
Sulpiridum	Sulpiryd Teva, tabl, 200 mg	12 tabl. (1 blist.a 12 szt.)	5909990159413	3,89	5,96	5,96			0	5,96
Sulpiridum	Sulpiryd Teva, tabl, 200 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990159437	8,32	12,59	12,59			0	12,59

Sulpiridum	Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 50 mg	24 kaps. (2 blist.po 12 szt.)	5909990159512	3,46	4,57	4,57			1,28	3,29
------------	------------------------------------	-------------------------------	---------------	------	------	------	--	--	------	------

179.1, Leki przeciwpsychotyczne - flupentyksol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Flupentixolum	Fluanxol, tabl. drażowane, 0,5 mg	50 draż. (pojem.)	5909990127016	11,01	13,62	6,4	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	ryczałt	10,42	3,2
Flupentixolum	Fluanxol, tabl. drażowane, 3 mg	50 draż.	5909990127115	29,7	38,37	38,37			3,2	35,17

179.2, Leki przeciwpsychotyczne - flupentyksol do podawania pozajelitowego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Flupentixolum	Fluanxol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 amp.a 1 ml	5909990127214	10,26	14,42	14,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	ryczałt	3,2	11,22

177.1, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990239412	2,28	3,34	3,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1	2,34
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990239412	2,28	3,34	3,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0	3,34
Haloperidolum	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990969319	4,32	5,49	3,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,15	2,34
Haloperidolum	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990969319	4,32	5,49	3,34	Choroby psychiczne lub upośledze-	bezpłatny	2,15	3,34

							nia umysłowe			
--	--	--	--	--	--	--	--------------	--	--	--

180.0, Leki przeciwpsychotyczne - Lit do podawania doustnego w postaci węglanu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Lithium	Lithium Carbonicum GSK, tabl., 250 mg	60 tabl. (pojem.)	5909990148714	10,8	15,11	15,11	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0	15,11

177.2, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blist. po 20 szt.)	5909990104017	4,16	4,84	1,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,7	1,14
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blist. po 20 szt.)	5909990104017	4,16	4,84	1,63	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,21	1,63
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990722617	4,16	6,12	6,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,84	4,28
Haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990722617	4,16	6,12	6,12	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0	6,12

177.3, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania pozajelitowego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Haloperidolum	Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990077311	27,43	35,62	35,62	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0	35,62

								nia umysłowe		
--	--	--	--	--	--	--	--	--------------	--	--

173.1, Leki przeciwpsychotyczne - lewomepromazyna do stosowania doustnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Levomepromazinum	Tisercin, tabl. powł., 25 mg	50 tabl.	5909990193912	8,1	11,56	11,56	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0	11,56

173.2, Leki przeciwpsychotyczne - lewomepromazyna do stosowania pozajelitowego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Levomepromazinum	Tisercin, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990183418	8,93	12,71	12,71	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0	12,71

178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990806751	29,16	39,6	39,6	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	5,97	115,4
Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990806799	58,32	74,22	74,22			4,48	89,07
Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	5909990806843	87,48	107,07	107,07			3,2	62,34
Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	5909990806881	116,64	139,45	139,45			5,97	133,54
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990824076	41,28	52,32	51,29			3,2	31,92
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990824106	86,4	103,7	102,57			4,48	102,67
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 tabl.	5909990827343	162	187,08	187,08			3,2	69,94

Olanzapinum	Egolanza, tabl. powl., 5 mg	56 tabl.	59099910956 66	81	98,0 3	98,03			3,2	69,94
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (blist.)	59099906975 26	41,02	52,0 5	51,29			3,2	71,08
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	59099906976 49	86,38	103, 68	102,57			3,2	35,89
Olanzapinum	Olanzapina STADA, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	59099908967 38	40,76	51,7 8	51,29			3,2	35,89
Olanzapinum	Olanzapina STADA, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	59099908967 45	82,08	99,1 6	99,16			3,2	36,46
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	59099907933 41	40,18	51,1 6	51,16			5,97	161,35
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	59099907933 65	85,32	102, 57	102,57			3,2	90,35
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	59099907933 89	85,1	102, 34	102,34			5,97	181,17
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	59099908659 01	22,68	32,7 9	32,79			5,97	187,97
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	59099908659 56	45,36	60,6 1	60,61			3,2	45,53
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	59099908660 21	68,04	86,6 6	86,66			3,2	94,89
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	59099908660 45	90,72	112, 24	112,24			4,48	143,5
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	59099907634 43	43,74	54,9 1	51,29			3,2	96,02
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	59099907634 67	91,37	108, 92	102,57			9,6	314,1
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	59099907634 81	137,7	159, 81	153,86			3,2	98,29
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	59099907634 98	184,14	210, 33	205,14			3,2	98,29
Olanzapinum	Olanzaran, tabl., 5 mg	28 tabl.	59099907668 95	28,62	39,0 3	39,03			4,48	150,49
Olanzapinum	Olanzaran, tabl., 10 mg	28 tabl.	59099907669 01	57,24	73,0 8	73,08			3,2	100,54
Olanzapinum	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	59099907670 45	28,62	39,0 3	39,03	Schizofrenia; Choroba afektyw- na dwubiegunowa	ryczałt	3,2	100,54
Olanzapinum	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	59099907670 52	57,24	73,0 8	73,08			3,2	100,56
Olanzapinum	Olanzin, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	59099906371 26	40,29	51,2 8	51,28			3,2	100,56
Olanzapinum	Olanzin, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4	59099906372	85,08	102,	102,31			3,43	48,68

		blist.po 7 szt.)	18		31				
Olanzapinum	Olazax, tabl., 5 mg	28 tabl.	59099907822 39	42,12	53,2 1	51,29			3,45 48,68
Olanzapinum	Olazax, tabl., 10 mg	28 tabl.	59099907822 46	84,24	101, 43	101,43			3,45 48,68
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	59099907822 53	42,12	53,2 1	51,29			5,79 161,96
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	59099907822 60	84,24	101, 43	101,43			3,7 48,68
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	59099909251 86	168,48	193, 88	193,88			3,7 48,68
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	59099910945 39	126,36	147, 9	147,9			10,54 201,55
Olanzapinum	Olpinat, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	59099907817 82	41,04	52,0 7	51,29			10,54 201,55
Olanzapinum	Olpinat, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	59099907818 05	86,4	103, 7	102,57			4,59 48,68
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	59099903353 43	46,44	57,7 4	51,29			4,59 48,68
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	56 szt. (8 blistr. po 7)	59099903353 50	92,61	110, 22	102,57			4,59 48,68
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	59099903353 67	92,34	109, 94	102,57			4,59 48,68
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	56 szt. (8 blistr. po 7)	59099903353 74	185,11	211, 35	205,14			5,41 61,65
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	59099910659 42	144,72	167, 66	164,84			5,41 61,65
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	59099910660 00	289,44	323, 61	323,61			8,39 125,97
Olanzapinum	Olzin, tabl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	59099907290 81	89,96	107, 44	102,57			8,39 125,97
Olanzapinum	Olzin, tabl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	59099907291 59	41,28	52,3 2	51,29			8,39 125,97
Olanzapinum	Ranofren, tabl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	59099906402 87	89,96	107, 44	102,57			8,39 125,97
Olanzapinum	Synza 10 mg, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	59099907048 66	91,8	109, 37	102,57			6,94 100,56
Olanzapinum	Synza 5 mg, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2	59099907047	43,2	54,3	51,29			6,94 100,56

		blist.po 14 szt.)	50		4					
Olanzapinum	Zalasta, tabl, 5 mg	35 szt.	5909990069279	54,18	66,99	64,11			6,94	100,56
Olanzapinum	Zalasta, tabl, 5 mg	70 szt.	5909990069293	114,47	134,29	128,21	Schizofrenia	ryczałt	6,94	100,56
Olanzapinum	Zalasta, tabl, 10 mg	35 szt.	5909990069347	114,47	134,29	128,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	25,55	377,9
Olanzapinum	Zalasta, tabl, 10 mg	70 szt.	5909990069361	238,86	268,9	256,43			17,04	251,93
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990069705	47,52	58,88	51,29			17,04	251,93
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	35 szt.	5909990069736	54,18	66,99	64,11			17,04	251,93
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	5909990069750	114,47	134,29	128,21			34,07	503,87
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990069866	95,04	112,77	102,57			12,78	188,95
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	35 szt.	5909990069873	114,47	134,29	128,21			10,43	151,16
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	5909990069897	238,86	268,9	256,43			10,43	151,16
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg (blist.)	28 tabl.	5909990069958	142,56	164,91	153,86			14,39	201,55
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	35 szt.	5909990069965	176,17	201,68	192,32			15,07	201,55
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	70 szt.	5909990069989	364,23	403,34	384,64			15,07	201,55
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg (blist.)	28 tabl.	5909990070008	190,08	216,56	205,14			16,88	215,94
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	35 szt.	5909990070022	238,86	268,9	256,43			5,72	48,68
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	70 szt.	5909990070046	489,62	537,8	512,85			8,87	100,56
Olanzapinum	Zalasta, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909991081812	47,52	58,88	51,29			13,39	151,16
Olanzapinum	Zalasta, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909991081911	95,04	112,77	102,57			6,29	48,68
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990916917	49,76	61,55	54,95			9,88	107,97
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (1	59099909170	99,51	117,	109,9			9,88	107,97

		blist.po 30 szt.)	13		79				
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991064518	49,76	61,55	54,95		13,83	151,16
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 7,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991064617	74,64	90,06	82,42		9,72	100,56
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	5909991064716	99,51	117,79	109,9		15,43	161,96
Olanzapinum	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990775675	46,44	57,74	51,29		10	100,56
Olanzapinum	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990775682	92,88	110,5	102,57		10	100,56
Olanzapinum	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	5909990775712	139,32	161,51	153,86		11,14	100,56
Olanzapinum	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	5909990775729	185,76	212,03	205,14		11,99	107,97
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 15 mg	30 tabl.	5909990849581	149,04	172,19	164,84		9,97	80,18
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990849635	198,72	225,96	219,79		12,05	100,56
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (5 blist.po 6 szt.)	5909991096816	49,68	61,46	54,95		12,27	100,56
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (5 blist.po 6 szt.)	5909991097011	98,82	117,06	109,9		12,27	100,56
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990892082	46,44	57,74	51,29		9,22	52,39
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990892129	90,72	108,24	102,57		9,22	52,39
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	5909990892150	139,32	161,51	153,86		9,12	48,68
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	5909990892303	185,76	212,03	205,14		9,69	48,68
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990914630	37,8	48,67	48,67		10,27	52,39
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990914647	76,68	93,49	93,49		10,26	48,68
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909990914654	133,02	154,89	153,86		10,26	48,68
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	5909990914661	143,12	167,26	167,26		10,82	48,68

Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa

ryczałt

178.4, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol.pr.a 0,21 g (+1 fiol.roz.3 ml)	5909990686803	583,2	640,17	634,15	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	9,22	630,95
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol.pr.a 0,3 g (+1 fiol.roz.3 ml)	5909990686827	833,14	909,17	905,93			6,44	902,73
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol.pr.a 0,405 g (+1 fiol.roz.3 ml)	5909990686834	1124,74	1223	1223			4,32	1218,68

176.0, Leki przeciwpsychotyczne - perazyna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Perazinum	Peragal, tabl., 25 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990826018	1,43	1,83	1,17	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,66	1,17
Perazinum	Peragal, tabl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990826117	4,75	6,99	6,99			0	6,99
Perazinum	Perazin 100 mg, tabl., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990858514	4,75	6,99	6,99			0	6,99
Perazinum	Perazin 200mg, tabl., 200 mg	30 szt.	5909991033453	9,5	13,47	13,47			0	13,47
Perazinum	Perazin 25 mg, tabl., 25 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990858415	1,43	1,83	1,17			0,66	1,17
Perazinum	Perazin 25mg, tabl., 25 mg	50 tabl.	5909990914838	1,99	2,93	2,91			0,02	2,91
Perazinum	Perazin 50mg, tabl., 50 mg	30 szt.	5909991033422	2,38	3,49	3,49			0	3,49
Perazinum	Pernazinum, tabl., 100 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990199518	4,75	6,99	6,99			0	6,99
Perazinum	Pernazinum, tabl., 25 mg	20 tabl. (1 blist.po 20 szt.)	5909990202614	1,43	1,83	1,17			0,66	1,17

178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990897780	6,16	8,59	6,19	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	5,6	2,99
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990719389	8,21	10,74	6,19	Schizofrenia	ryczałt	7,75	2,99
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990806355	6,91	9,38	6,19			6,39	2,99
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990722198	6,43	8,87	6,19	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	5,88	2,99
Quetiapinum	Ketilept, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990055531	7,02	9,49	6,19			6,5	2,99
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 25 mg	10 blist. po 10 szt.	5909990058808	21,11	27,26	20,62			9,84	17,42
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (pojem.)	5909990430840	8,64	11,19	6,19			8,2	2,99
Quetiapinum	Kventiax 25, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990074068	5,53	7,93	6,19			4,94	2,99
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990688241	6,65	9,1	6,19			6,11	2,99
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909990965373	75,6	92,19	92,19			3,2	88,99
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 tabl.	5909990965403	113,4	134,03	134,03			4,8	129,23
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 tabl.	5909990965441	151,2	175,57	175,57			6,4	169,17
Quetiapinum	Pinexet 25 mg, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990788583	5,64	8,04	6,19			5,05	2,99
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990717705	5,53	7,93	6,19			4,94	2,99
Quetiapinum	Vorta, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (5 blist.po 6 szt.)	5909990778072	5,51	7,91	6,19			4,92	2,99
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5909990910762	44,28	55,3	49,5			9	46,3
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990719853	43,2	54,17	49,5			7,87	46,3
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5909990806362	45,9	57,01	49,5			10,71	46,3
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990722365	43,2	54,17	49,5			7,87	46,3
Quetiapinum	Ketilept, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990055562	39,96	50,77	49,5			4,47	46,3
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990058778	22,68	29,54	24,75			7,99	21,55
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 100 mg	10 blist. po 10 szt.	5909990058785	75,6	91,06	82,49			11,77	79,29

Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990081233	45,36	56,44	49,5			10,14	46,3		
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (pojem.)	5909990430857	45,9	57,01	49,5			10,71	46,3		
Quetiapinum	Kventiax 100, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5909990074143	44,28	55,3	49,5			9	46,3		
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5909990688234	43,2	54,17	49,5			7,87	46,3		
Quetiapinum	Pinexet 100 mg, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5909990788590	46,22	57,35	49,5			11,05	46,3		
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990718009	46,55	57,69	49,5			11,39	46,3		
Quetiapinum	Setinin, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990736393	43,2	54,17	49,5			7,87	46,3		
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	5909990910779	88,56	105,8	98,99			10,01	95,79		
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990720163	86,4	103,53	98,99			7,74	95,79		
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	5909990806386	96,12	113,74	98,99			17,95	95,79		
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990722426	86,4	103,53	98,99			7,74	95,79		
Quetiapinum	Ketilept, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990055593	82,08	98,99	98,99			3,2	95,79		
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990058754	43,2	54,17	49,5	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	7,87	46,3		
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 200 mg	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)	5909990058761	151,2	174,44	164,98			14,79	159,65		
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990081196	90,72	108,07	98,99			12,28	95,79		
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (pojem.)	5909990430888	91,8	109,2	98,99			13,41	95,79		
Quetiapinum	Kventiax 200, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	5909990074235	88,56	105,8	98,99			10,01	95,79		
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909990688272	64,8	79	74,24			7,96	71,04		
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990688296	86,4	103,53	98,99			7,74	95,79		
Quetiapinum	Pinexet 200 mg, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	5909990788651	91,8	109,2	98,99			13,41	95,79		
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990717903	95,04	112,6	98,99			16,81	95,79		
Quetiapinum	Setinin, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990736461	91,8	109,2	98,99			13,41	95,79		
Quetiapinum	Symquel, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990635429	95,04	112,6	98,99			Schizofrenia	ryczałt	16,81	95,79
Quetiapinum	Vorta, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	5909990778157	86,4	103,53	98,99					7,74	95,79
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990720309	129,6	151,04	148,49			Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	7,35	143,69
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powl., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990722327	129,6	151,04	148,49					7,35	143,69
Quetiapinum	Ketilept, tabl. powl., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990055630	123,12	144,24	144,24					4,8	139,44

Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990779062	136,08	157,84	148,49			14,15	143,69
Quetiapinum	Kventiax 300, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	5909990074280	132,84	154,44	148,49			10,75	143,69
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990688265	129,6	151,04	148,49			7,35	143,69
Quetiapinum	Pinexet 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	5909990788675	137,16	158,98	148,49			15,29	143,69
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990718108	145,8	168,05	148,49			24,36	143,69
Quetiapinum	Setinin, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990736492	135	156,71	148,49	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	13,02	143,69
Quetiapinum	Symquel XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 tabl.	5909990925599	19,44	26,14	24,75			4,59	21,55
Quetiapinum	Symquel XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	5909990925698	145,8	168,05	148,49			24,36	143,69

178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
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	5909991058227	288,9	323,43	319,26	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	7,37	316,06
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 wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058128	433,35	478,89	478,89			3,2	475,69
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058029	577,8	634,36	634,36			3,2	631,16

178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 1 mg	60 tabl.	5909990831265	16,2	23,01	23,01	Schizofrenia	ryczałt	3,2	19,81

Risperidonum	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990680849	13,39	19,45	19,45			3,2	16,25
Risperidonum	Speridan, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567836	5,4	8,51	8,51			3,2	5,31
Risperidonum	Torendo Q-Tab 1, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990034932	6,05	9,19	9,19			3,2	5,99
Risperidonum	Orizon, tabl. powl., 1 mg	20 tabl.	5909990831258	6,48	9,64	9,64			3,2	6,44
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 1 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336548	22	29,1	29,1			3,2	25,9
Risperidonum	Ziperid, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990016952	6,59	9,76	9,76			3,2	6,56
Risperidonum	Risset 1 mg, tabl. powl., 1 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990996421	22,25	29,36	29,36			3,2	26,16
Risperidonum	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	30 tabl.	5909990075157	10,69	15,05	14,68			3,57	11,48
Risperidonum	Risset 1 mg, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990996414	6,87	10,05	9,79			3,46	6,59
Risperidonum	Risperidon Vipfarm, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044481	7,13	10,34	9,79			3,75	6,59
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567683	7,18	10,38	9,79			3,79	6,59
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336524	7,33	10,54	9,79			3,95	6,59
Risperidonum	Apo-Risperid, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990637515	7,56	10,78	9,79			4,19	6,59
Risperidonum	Rispolept, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670413	7,67	10,89	9,79			4,3	6,59
Risperidonum	Orizon, tabl. powl., 2 mg	60 tabl.	5909990831272	32,4	43,19	43,19			3,2	39,99
Risperidonum	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990680863	26,78	36,46	36,46			3,2	33,26
Risperidonum	Speridan, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567881	10,8	15,95	15,95			3,2	12,75
Risperidonum	Torendo Q-Tab 2, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990034994	12,1	17,32	17,32			3,2	14,12
Risperidonum	Apo-Risperid, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990637577	13,5	18,79	18,79			3,2	15,59
Risperidonum	Risset 2 mg, tabl. powl., 2 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990996520	45,3	56,74	56,74			3,2	53,54
Risperidonum	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	30 tabl.	5909990075164	21,38	28,45	28,45			3,2	25,25
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 2 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336500	46,29	57,77	57,77			3,2	54,57
Risperidonum	Ziperid, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990016983	14,04	19,35	19,35	Schizofrenia	ryczałt	3,2	16,15

Abilify Maintena® (arypiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych

Risperidonum	Risset 2 mg, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990996513	14,81	20,16	19,57			3,79	16,37
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044344	14,85	20,21	19,57			3,84	16,37
Risperidonum	Rispolept, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670512	15,34	20,72	19,57			4,35	16,37
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336487	15,43	20,81	19,57			4,44	16,37
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567737	15,43	20,81	19,57			4,44	16,37
Risperidonum	Orizon, tabl. powl., 3 mg	60 tabl.	5909990831289	48,6	62,54	62,54			3,84	58,7
Risperidonum	Speridan, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567980	16,2	23,01	23,01			3,2	19,81
Risperidonum	Apo-Risperid, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990637713	19,98	26,98	26,98			3,2	23,78
Risperidonum	Risset 3 mg, tabl. powl., 3 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990996629	67,94	82,85	82,85			3,84	79,01
Risperidonum	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	30 tabl.	5909990075171	32,08	41,45	41,45			3,2	38,25
Risperidonum	Ziperid, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990017003	22,14	29,25	29,25			3,2	26,05
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 3 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336579	72,9	88,06	88,06			3,84	84,22
Risperidonum	Risset 3 mg, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990996612	22,25	29,36	29,36			3,2	26,16
Risperidonum	Rispolept, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670611	23	30,15	29,36			3,99	26,16
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044252	23,04	30,19	29,36			4,03	26,16
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336555	23,13	30,29	29,36			4,13	26,16
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567935	23,22	30,38	29,36			4,22	26,16
Risperidonum	Orizon, tabl. powl., 4 mg	60 tabl.	5909990831296	64,8	81,21	81,21			5,12	76,09
Risperidonum	Speridan, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990568147	21,6	29,85	29,85			3,2	26,65
Risperidonum	Apo-Risperid, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990637690	24,3	32,69	32,69			3,2	29,49
Risperidonum	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	30 tabl.	5909990075188	42,77	54,08	54,08			3,2	50,88
Risperidonum	Risset 4 mg, tabl. powl., 4 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990996728	90,59	108,29	108,29			5,12	103,17
Risperidonum	Ziperid, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990017041	27,97	36,54	36,54			3,2	33,34
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 4 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336609	97,74	115,8	115,8	5,12	110,68		

Schizofrenia

ryczałt

		blist.po 10 szt.)								
Risperidonum	Risset 4 mg, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990996711	30,2	38,88	38,88			3,2	35,68
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044146	30,67	39,36	39,15			3,41	35,95
Risperidonum	Rispolept, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670710	30,67	39,36	39,15			3,41	35,95
Risperidonum	Risperon, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336586	30,84	39,55	39,15			3,6	35,95
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990568031	31,32	40,06	39,15			4,11	35,95
Risperidonum	Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml (but.)	5909990690138	32,4	42,36	42,36			3,2	39,16
Risperidonum	Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	5909990423828	38,56	48,83	48,83			3,2	45,63
Risperidonum	Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	30 ml (but.)	5909990721399	10,69	15,05	14,68			3,57	11,48
Risperidonum	Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml (but.)	5909990721405	36,86	47,04	47,04			3,2	43,84

178.8, Leki przeciwpsychotyczne - sertindol

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Sertindolum	Serdolect, tabl. powl., 4 mg	30 tabl.	5909991089214	82,08	98,99	98,99	Schizofrenia	ryczałt	3,2	95,79
Sertindolum	Serdolect, tabl. powl., 0,012 g	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991089313	246,24	277,08	277,08			3,2	273,88
Sertindolum	Serdolect, tabl. powl., 16 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991089412	328,32	365,28	365,28			3,2	362,08

178.9, Leki przeciwpsychotyczne - ziprasydol

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Ziprasidonum	Zipragen, kaps. twarde, 80 mg	56 kaps. twarde	5909990773350	185,76	212,43	212,43	Schizofrenia	ryczałt	5,97	206,46
Ziprasidonum	Zypsila, kaps. twarde, 80 mg	56 kaps. (4 blist.po 14 szt.)	5909990681228	214,92	243,05	212,43			36,59	206,46

179.4, Leki przeciwpsychotyczne - zuklopentyksol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Zuclopenthixolum	Clopixol, tabl. powł., 10 mg	100 tabl.	5909990126729	23,94	30,09	20,76	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	9,33	20,76
Zuclopenthixolum	Clopixol, tabl. powł., 25 mg	100 tabl.	5909990126828	41,04	51,9	51,9			0	51,9

179.5, Leki przeciwpsychotyczne - zuklopentyksol do podawania pozajelitowego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dopłata NFZ
Zuclopenthixolum	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 amp.a 1 ml	5909990189212	12,96	17,65	14,19	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,46	14,19
Zuclopenthixolum	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990189229	120,96	141,86	141,86			0	141,86

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD- cena detaliczna

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne schizofrenii wg ICD-10 i DSM-V [29, 32, 31].	13
Tab. 2. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stosowane w leczeniu schizofrenii dostępne w Polsce [15].	15
Tab. 3. Leki przeciwpsychotyczne długodziałające dostępne w Polsce [15, 19].....	15
Tab. 4. Refundowane leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu [19].	16
Tab. 5. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii. ...	17
Tab. 6. Rekomendacje dotyczące stosowania leków długodziałających podawanych w iniekcji.	18
Tab. 7. kategorie dowodów i poziom rekomendacji.	18
Tab. 8. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie dla aripiprazolu.....	22
Tab. 9. Refundowane w Polsce leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji o przedłużonym uwalnianiu.	28
Tab. 10. Schemat PICO.	40

Piśmiennictwo

1. A. Hasan et. Al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects.
http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFBSP_SZ_Guidelines_Part2_2013.pdf The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2-44
2. Abilify Maintena, Charakterystyka Produktu Leczniczego
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf [dostęp 09.04.2013]
3. Araszkievicz A., Golicki D., Heitzman J., Jarema M., Karkowska D., Langiewicz W., Niewada M., Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011. (dostęp 2014.04.10):
http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf
4. Arypiprazol, Charakterystyka Produktu Leczniczego
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf [dostęp 02.04.2013]
5. Chadżyńska M, Meder J, Tyszkowska M. [Compliance in the treatment of schizophrenia--project ADHES (the renewed results)]. Psychiatr Pol. 2008 Jul-Aug;42(4):561-70.
6. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. Psychiatr Serv. 1998 Feb;49(2):196-201.
7. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD000011.
8. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/afgoerelse-om-generelt-tilskud-til-abilify-maintena> [dostęp: 31.07.2014]
9. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/909> [dostęp: 10.04.2014]
10. http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0366_Abilify_Maintena.pdf [dostęp: 31.07.2014]
11. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13454_ABILIFY_MAINTENA_PIS_INS_Avis2_CT13454.pdf [dostęp 31.07.2014]
12. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aripiprazole_Abilify_FINAL_April_2014_for_website.pdf [dostęp: 31.07.2014]
13. Informacja o realizacji działań wynikających z Narodowego Programu Ochrony Zdrowia psychicznego w 2012 roku [dostęp 09.06.2014]
<http://bip.kprm.gov.pl/download/75/10748/RM-24-44-14InformacjaorealizacjidadzialanwynikajacychzNarodowegoP.docx>
14. J. Meder. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. Przew Lek 2004; 5: 52-59.

15. Jarema M., Zalecenia Konsultanta Krajowego w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, 2012.
http://strona.ppol.nazwa.pl/uploads/images/PP_2_2012/ZaleceniaLPIIG_Psychiatr_Pol_2_2012.pdf [ostatni dostęp: 09.04.2014]
16. Kiejna A., Piotrowski P., Adamowski T., Schizofrenia, perspektywa społeczna, sytuacja w Polsce, http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf [ostatni dostęp: 17.10.2014]
17. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Tom I, wydanie 2008. [dostęp: 03.04.2014]
<http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10TomI.pdf>,
18. Mutschler Farmakologia i toksykologia. E. Mutschler, G. Geisslinger, Heyo K. Kromer, P. Ruth, M. Schafer-Korting, red. wyd. pol A. Danysz. MedPharm Wydawnictwo, Wrocław 2001, wyd.1
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [dostęp 10.12.2014]
<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
20. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):83-6.
21. Olanzapina, Charakterystyka Produktu Leczniczego
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf [dostęp 02.04.2013]
22. Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia. CADTH, Grudzień 2011, [dostęp: 09.04.2014]
23. Paliperidon, Charakterystyka Produktu Leczniczego
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf [dostęp 02.04.2013]
24. Psychiatria. Pod red. A. Bilikiewicza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1998.
25. Psychiatria. Psychiatria Kliniczna. Pod redakcją A. Bilikiewicza, S. Pużyńskiego, J. Rybakowskiego, J. Wciórki, Wydawnictwo medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002.
26. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE clinical guideline 178. Luty 2014.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14382/66534/66534.pdf> [dostęp 09.04.2014]
27. Rekomendacja nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do

wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/053/REK/RP_105_2013_Xeplion.pdf, [dostęp: 10. 04. 2014]

28. Rysperydon, Charakterystyka Produktu Leczniczego http://leki.urpl.gov.pl/files/RispoleptConsta_proszek_3dawki.pdf [dostęp 03.04.2013]
29. Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce. P. red. Kiejn A., Piotrowski P., Adamowski T. 2014, http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf
30. SIGN 131, Management of schizophrenia. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign131.pdf>, [dostęp: 09.04.2014]
31. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):3-10.
32. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research, <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf>