

*Xeplion<sup>®</sup>*  
*(palmitynian paliperydonu)*  
*w leczeniu schizofrenii*

***Analiza problemu decyzyjnego***

**Wersja 2.0**

**Kraków 2015**

**Wykonawca:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 2.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 maja 2015 r.**

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	5
Streszczenie .....	8
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	12
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	13
1.2. Opis problemu decyzyjnego .....	13
1.2.1. Schizofrenia (ICD-10: F20) .....	13
1.2.2. Epidemiologia .....	13
1.2.3. Etiologia i patofizjologia .....	14
1.2.4. Objawy.....	16
1.2.5. Przebieg naturalny.....	18
1.2.6. Rozpoznanie .....	19
1.2.6.1.1. Schizofrenia paranoidalna (ICD-10: F20.0).....	21
1.2.6.1.2. Schizofrenia zdezorganizowana (ICD-10: F20.1) .....	21
1.2.6.1.3. Schizofrenia katatoniczna (ICD-10: F20.2).....	22
1.2.6.1.4. Schizofrenia nieodróżniona (ICD-10: F20.3).....	23
1.2.6.1.5. Depresja poschizofreniczna (ICD-10: F20.4).....	23
1.2.6.1.6. Schizofrenia rezydualna (ICD-10: F20.5) .....	23
1.2.6.1.7. Schizofrenia prosta (ICD-10: F20.6).....	23
1.2.7. Leczenie .....	24
1.2.7.1. Trudności związane z leczeniem pacjentów ze schizofrenią .....	27
1.2.7.2. Koszty związane z leczeniem pacjentów ze schizofrenią .....	28
1.2.8. Rokowanie .....	30
.....	31
1.4. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii schizofrenii.....	39
1.5. Wybór populacji docelowej.....	41
1.6. Liczebność populacji docelowej .....	43
1.7. Opis ocenianej interwencji – Xeplion® (palmitynian paliperydonu).....	44
1.7.1. Podsumowanie .....	54
1.7.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	55
1.8. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania paliperydonu w terapii schizofrenii.....	56

1.9.	Rekomendacje agencji HTA .....	70
1.9.1.	Rekomendacje AOTMiT .....	70
1.9.2.	Rekomendacje zagraniczne .....	71
1.10.	Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	76
1.11.	Dobór punktów końcowych .....	78
1.12.	Zakres analiz .....	79
1.12.1.	Analiza efektywności klinicznej .....	79
1.12.2.	Analiza ekonomiczna .....	80
1.12.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	81
2.	Piśmiennictwo .....	82
3.	Załączniki .....	90
3.1.	Opis komparatora – Rispolept Consta® (rysperydon).....	91
3.1.1.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	100
3.2.	Status refundacyjny komparatorów produktu leczniczego Xeplion® refundowanych w warunkach polskich.....	101
3.3.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	102
3.4.	Spis tabel .....	103
3.5.	Spis wykresów .....	103
3.6.	Spis ilustracji.....	103

## Wykaz skrótów

<b>ACLAIMS</b>	<i>A Comparison of Long-acting Injectable Medications for Schizophrenia</i>
<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>AIFA</b>	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
<b>AIMS</b>	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APA</b>	<i>American Psychiatric Association</i>
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AUC</b>	pole pod krzywą (z ang. <i>Area Under The Curve</i> )
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BARS</b>	<i>Barns Akathisia Rating Scale</i>
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CATIE</b>	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>
<b>CGI-S</b>	<i>Clinical Global Impression-Severity</i>
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>C<sub>max</sub></b>	maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
<b>COMT</b>	katechol-O-metyltransferaza (z ang. <i>Catechol-O-Methyltransferase</i> )
<b>CPA</b>	<i>Canadian Psychiatric Association</i>
<b>CVAE</b>	zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (z ang. <i>Cerebrovascular Adverse Events</i> )
<b>DHA</b>	kwas dokozaheksaenowy (z ang. <i>Docosahexaenoic Acid</i> )
<b>DHMH</b>	<i>Sundhedsstyrelsen Danish Health and Medicines Authority</i>
<b>DISC1</b>	białko związane ze schizofrenią (z ang. <i>Disrupted In Schizophrenia</i> )
<b>DLB</b>	otępienie z obecnością ciał Lewy'ego (z ang. <i>Dementia with Lewy Bodies</i> )
<b>DRD1-4</b>	receptory dopaminowe 1-4 (z ang. <i>Dopamine Receptors 1-4</i> )
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>DTNBP1</b>	dysbindyna (z ang. <i>Dysbindin</i> )
<b>D<sub>2</sub></b>	receptor dopaminowy (z ang. <i>Dopamine Receptor D<sub>2</sub></i> )
<b>EFA</b>	egzogenne kwasy tłuszczowe (z ang. <i>Essential Fatty Acids</i> )
<b>EKO</b>	<i>Erstattungskodex</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EPS</b>	objawy pozapiramidowe (z ang. <i>Extrapyramidal Symptoms</i> )
<b>ER</b>	o przedłużonym uwalnianiu (z ang. <i>Extended-Release</i> )
<b>ESRS</b>	<i>Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i>
<b>EQ5D</b>	kwestionariusz EQ-5D (z ang. <i>EQ-5D health questionnaire</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GnRH</b>	gonadoliberyna (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> )
<b>GSK-3</b>	syntaza glikogenowa (z ang. <i>Glycogen Synthase Kinase 3</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )

<b>ICD-10</b>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
<b>IFIS</b>	śródooperacyjny zespół wiotkiej tęczęwki (z ang. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrome</i> )
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>K<sub>i</sub></b>	stała inhibicji
<b>LAI</b>	długodziałające iniekcje (z ang. <i>Long Acting Injections</i> )
<b>LP</b>	leki przeciwpsychotyczne
<b>LPIG</b>	leki przeciwpsychotyczne I generacji
<b>LPIIG</b>	leki przeciwpsychotyczne II generacji
<b>MAP1B</b>	białko związane z mikrotubulami (z ang. <i>Microtubule Associated Protein</i> )
<b>mc</b>	masa ciała
<b>Mini-ICF-APP</b>	skala Mini-ICF-APP (z ang. <i>Mini-ICF-APP Social Functionig Scale</i> )
<b>MZCR</b>	<i>Ministerstvo zdravotnictví České republiky</i>
<b>MZH</b>	<i>Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad</i>
<b>MZSR</b>	<i>Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky</i>
<b>N-CAM</b>	neuronalna cząsteczka adhezyjna (z ang. <i>Neuronal Cell Adhesion Molecule</i> )
<b>nd.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
<b>NMS</b>	złośliwy zespół neuroleptyczny (z ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i> )
<b>NRG1</b>	neuregulina 1 (z ang. <i>Neuregulin 1</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PANSS</b>	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PGR LPIIG</b>	<i>Polska Grupa Robocza ds. Leków Przeciwpshychotycznych II Generacji</i>
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja interwencja, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PORT</b>	<i>The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team</i>
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTP</b>	<i>Polskie Towarzystwo Psychiatryczne</i>
<b>RANZCP</b>	<i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i>
<b>RCP</b>	<i>Royal College of Psychiatrists</i>
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>QT</b>	odstęp QT
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>SANS</b>	skala oceny objawów negatywnych (z ang. <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i> )
<b>SAPS</b>	skala oceny objawów pozytywnych (z ang. <i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i> )
<b>SAS</b>	<i>Sipson-Angus Scale</i>
<b>SDS</b>	<i>Schedule for Deficit Syndrome</i>
<b>SF-36</b>	kwestionariusz SF-36 (z ang. <i>Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire</i> )
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guideline Network</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SP</b>	<i>Sussex Partnership</i>

<b>SSRI</b>	selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (z ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> lub <i>Serotonin-Specific Reuptake Inhibitor</i> )
<b>SWN-S</b>	skala SWN-S (z ang. <i>The Subjective Well-Being under Neuroleptics Scale</i> )
<b>SV</b>	<i>Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger</i>
<b>TLV</b>	<i>Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket</i>
<b>TMAP</b>	<i>Texas Medication Algorithm Project</i>
<b>TSQM</b>	skala TSQM (z ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> )
<b>WFSBP</b>	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
<b>Wnt</b>	szlak sygnałowy Wnt
<b>VTE</b>	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (z ang. <i>Veonus Thromboembolism</i> )
<b>ZZN</b>	złośliwy zespół neuroleptyczny (z ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS</i> )
<b>5-HT</b>	receptor serotoninowy (z ang. <i>5-hydroxytryptamine Receptors</i> )

## Streszczenie

### Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania palmitynianu paliperydonu (Xeplion®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia ry-sperydonom lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

### Opis problemu decyzyjnego

Schizofrenia (ICD-10: F20) należy do tzw. chorób wieloczynnikowych i wiąże się z występowaniem interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Dotyczy ona w przybliżeniu 1% populacji w skali globalnej, natomiast w Polsce liczebność populacji chorych ocenia się na około 400 tys. osób. Zapadalność na schizofrenię wynosi od 15 do 30 na 100 tysięcy osób rocznie. Wskaźniki śmiertelności w populacji schizofreników są 2-3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a oczekiwana długość życia jest o 10-20 lat krótsza niż w populacji ogólnej.

Schizofrenia charakteryzuje się okresowymi ostrymi zaburzeniami psychiatrycznymi, które poprzedzane są okresami remisji. Czas trwania poszczególnych faz choroby jest różny i w znacznym stopniu zależy od postawy chorego, jego rodziny i jej nastawienia do leczenia oraz od ustalenia właściwej terapii. Skuteczna farmakoterapia schizofrenii zmniejsza częstość długotrwałych i kosztownych pobyków szpitalnych, jednocześnie redukując ryzyko stygmatyzacji i wykluczenia społecznego. Obecnie jest ona oparta o stosowanie leków przeciwpsychotycznych I i II generacji.

Poważnym problemem związanym z leczeniem chorych na schizofrenię jest niestosowanie się do

zaleceń lekarskich (brak *compliance*). Generuje ono pulę kosztów bezpośrednich i pośrednich obciążających system opieki zdrowotnej, a związanych z kosztami hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej, kosztami leków czy trwałą lub czasową niezdolnością do pracy chorych.

Zgodnie z zaleceniami Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii prof. Marka Jaremy oraz licznymi wytycznymi klinicznymi, leki przeciwpsychotyczne w formie „depot”/długodziałających iniekcji należy stosować w sytuacji braku współpracy chorego z lekarzem, gdyż znacząco zwiększają one *compliance*, wpływając tym samym na skuteczność terapii. Dodatkowo, antypsychotyki atypowe (w tym paliperydon), charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa, gdyż rzadziej powodują wystąpienie działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi.

Neuroleptykiem II generacji, stanowiącym skuteczną formę leczenia u pacjentów z populacji docelowej jest palmitynian paliperydonu, podawany w postaci długodziałającej iniekcji. Palmitynian paliperydonu uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną w wielu krajach (Australii, Austrii, Danii, Czechach, Hiszpanii, Nowej Zelandii, Słowacji, Szkocji, Szwecji, Włoszech i Walii).

Lek posiada kilka dodatkowych zalet w porównaniu z innymi dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji:

- Paliperydon o przedłużonym działaniu jest podawany co miesiąc, co pozwala na skuteczne leczenie psychozy w przypadku braku współpracy pacjenta. Redukcja liczby wstrzyknięć wpływa na zmniejszenie wizyt w ambulatorium o 50%. Rzadsze stosowanie ogranicza możliwość pominięcia dawek, co minimalizuje ryzyko zaostrzenia choroby. Stałe podawanie leku raz w miesiącu może być skutecznym sposobem na wydłużanie okresu remisji, co może prowadzić do pełnej integracji spo-



tecznej, zmniejszania się poziomu niepełnosprawności, zachowania lub powrotu do pracy, zmniejszenia ryzyka samobójstw.

- Podanie leku Xeplion® nie wymaga kilkunastogodzinnej obserwacji tuż po podaniu ani wielotygodniowej suplementacji lekami doustnymi, co jest szczególnie ważne na początkowym etapie leczenia, gdzie istotną część pacjentów chorych na schizofrenię prezentuje problemy w zakresie współpracy w ciągu pierwszych 4-6 tygodni leczenia.
- W przeciwieństwie do rysperydonu paliperidon wykazuje większą stabilność w wiązaniu z receptorami dopaminowymi mózgu, co z jednej strony prowadzi do zwiększonej skuteczności przeciwpsychotycznej, a z drugiej do zmniejszenia występowania działań niepożądanych takich jak hiperprolaktynemia i objawy pozapiramidowe. Dzięki temu paliperidon ma lepszy wpływ na zdolności poznawcze kluczowe w leczeniu schizofrenii.
- Formulacja preparatu Xeplion®, zawieszina wodna nanokryształów palmitynianu paliperidonu, umożliwia szybkie pojawianie się leku we krwi oraz długotrwałe uwalnianie leku z miejsca podania – nawet przez kilka miesięcy po iniekcji. Istotne stężenia paliperidonu we krwi pojawiają się już w pierwszym dniu po iniekcji. Uwalnianie leku z miejsca wstrzyknięcia trwa do 4 miesięcy, a stężenie maksymalne notuje się ok. 12. dnia od podania. Cechy te odróżniają w sposób krytyczny paliperidon LAI od rysperydonu LAI. Dla preparatu Rispolept Consta® typowa jest początkowo powolna, a następnie dość gwałtowna erozja polimeru, w którym podawany jest rysperydon. Oznacza to konieczność oczekiwania na terapeutyczne stężenie rysperydonu przez kilka tygodni oraz brak możliwości powolnego uwalniania leku przez dłuższy czas, a w konsekwencji częstsze iniekcje. Szybkie działanie paliperidonu o przedłużonym działaniu,

bez konieczności suplementacji doustnej, pozwala na uzyskanie szybszej stabilizacji klinicznej i wcześniejsze zakończenie hospitalizacji oraz powrót pacjenta do leczenia w warunkach domowych.

- Stosowanie paliperidonu ogranicza znacząco, typową dla rysperydonu, zmienność populacyjną w zakresie metabolizmu wątrobowego, okresu biologicznego półtrwania i ryzyka interakcji lekowych. Ponadto paliperidon metabolizowany jest w dużo mniejszym stopniu – ponad 60% leku wydalane jest w postaci niezmięnionej. Paliperidon jest lekiem o potwierdzonym, niskim ryzyku interakcji lekowych zależnych od cytochromu P-450.
- Oceniana technologia ma dodatkową zaletę w postaci możliwości dostosowania dawki z szerokiego zakresu od (50 mg do 150 mg) do aktualnych potrzeb i indywidualnych cech chorego. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego za pomocą małej igły, przy niskiej objętości pojedynczego zastrzyku pozwalają uzyskać stężenia leku większe o ok. 30% od stężeń po podaniu do mięśnia pośladkowego. Różnica ta jest wykorzystywana w praktyce w celu szybszego osiągnięcia stężeń terapeutycznych paliperidonu i szybszego ustabilizowania stężenia leku we krwi a dodatkowo poprawia komfort chorego związany z podaniem iniekcji. Z punktu widzenia praktycznego paliperidon jest dostarczany w gotowych do użycia strzykawkach bez konieczności rozcieńczania przed podaniem oraz nie wymaga przechowywania w lodówce, co dodatkowo ułatwia proces inicjacji terapii oraz ogranicza ryzyko błędów ludzkiego i spowodowanych tym strat produktu

### Dobór komparatorów

Komparator dla ocenianego produktu leczniczego Xeplion® stanowi rysperydon podawany w postaci iniekcji domięśniowej, refundowany w warunkach polskich w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych

podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Ze względu na fakt, iż palmitynian paliperidonu znajduje swoje zastosowanie w populacji pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, pacjenci uzyskujący kontrolę choroby w trakcie doustnej terapii olanzapiną (wskazanie do stosowania olanzapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu), nie stanowią populacji, która kwalifikować będzie się do refundowanego ze środków publicznych leczenia preparatem Xeplion®.

### Zakres analiz

**A**naliza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0. **Przegląd systematyczny** zostanie oparty o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy ze schizofrenią;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – palmitynian paliperidonu podawany w postaci comiesięcznej iniekcji domięśniowej w zakresie zarejestrowanych dawek;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – rysperydon podawany w postaci iniekcji domięśniowej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – wyniki skal punktowych oceniających ciężkość objawów schizofrenii: PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*), częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i przerywania leczenia z powodu jego nieskuteczności, poprawę funkcjonowania cho-

rych wg skali Mini-ICF-APP, zmianę wyników skali TSQM, zmianę samopoczucia pacjentów wg skali SWN-S, wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia chorych (wg skali SF-36 i EQ-5D) oraz bezpieczeństwo – ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki skal SAS, BARS, AIMS, ESRS) oraz częstości występowania pozostałych działań niepożądanych uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki.

**Analiza ekonomiczna** będzie miała na celu ocenę zasadności ekonomicznej stosowania palmitynianu paliperidonu we wnioskowanym wskazaniu. W zależności od wyników analizy klinicznej zaleca się przeprowadzenie analizy porównawczej paliperidonu LAI ze zdefiniowanymi komparatorami techniką analizy minimalizacji kosztów (w przypadku wykazania równej efektywności klinicznej) bądź analizy kosztów-użyteczności (CUA). W przypadku zastosowania techniki minimalizacji kosztów wystarczające jest przyjęcie jednorocznego horyzontu czasowego, natomiast analiza kosztów-użyteczności wymaga horyzontu dożywotniego. Analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS. W celu zidentyfikowania innych modeli dotyczących tego samego problemu należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dla wnioskowanej interwencji.

**Analiza wpływu na system ochrony zdrowia** będzie uwzględniać dwa alternatywne scenariusze: 1)

istniejący, zgodnie z którym Xeplion® nie jest refundowany ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Xeplion® w wykazie leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie we wnioskowanym wskazaniu.

# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania palmitynianu paliperydonu (Xeplion®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

## 1.2. Opis problemu decyzyjnego

### 1.2.1. Schizofrenia (ICD-10: F20)

Schizofrenia to choroba występująca na całej kuli ziemskiej, niezależnie od płci, rasy czy poziomu zaawansowania cywilizacyjnego. Jest to termin trudny do zdefiniowania, którym określa się zaburzenie lub grupę zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości (Meder 2004). Nazwa pochodzi od greckiego słowa *schizis*, oznaczającego „rozpad”, „rozszczerzenie”, a więc potoczne rozumienie tego słowa jako „rozdwojenie” jest niewłaściwe i mylące. U chorych na schizofrenię dochodzi do zakłóceń ważnych procesów psychicznych, które decydują o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, reakcji na otoczenie. Dlatego osoba dotknięta tą chorobą może mieć trudności z rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami. Osoba chora doświadcza niejako rozszczepienia pomiędzy myśleniem a odczuwaniem i jest to istotą procesu chorobowego (Meder 2004). Schizofrenia jako jednostka chorobowa po raz pierwszy została opisana w 1911 roku przez szwajcarskiego psychiatrę Paula Eugen’a Bleuler’a i zastąpiła używane wówczas pojęcie *dementia praecox*, czyli otępienie wczesne (termin wprowadzony do medycyny przez Arnolda Picka, a spopularyzowany przez Emila Kraepelina) (Czernikiewicz 2008).

### 1.2.2. Epidemiologia

Na schizofrenię cierpi około 50 milionów ludzi na świecie. Choroba dotyczy w przybliżeniu 1 procenta populacji w skali globalnej (Meder 2004). W Polsce liczebność populacji chorych ocenia się na około 400 tys. osób, natomiast w Stanach Zjednoczonych szacuje się, że chorobą jest dotkniętych ponad 2 mln dorosłych obywateli. Zapadalność na schizofrenię wynosi od 15 (Kiejna 2014) do 30 na 100 tysięcy osób rocznie (Biała Księga 2011). U mężczyzn choroba objawia się wcześniej, średni wiek rozpoznania wynosi 15-24 lata, a u kobiet 25-34 (Biała Księga 2011). Mężczyźni chorują 1,4 razy częściej niż kobiety (Aleman 2003, McGrath 2004, Kirkbride 2006), a zamieszkiwanie zurbanizowanego środowiska 1,5-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania (Pedersen 2006). Schizofrenia charakteryzuje się wyso-

ką chorobowością, wczesnym wystąpieniem choroby, jej przebieg jest przewlekły i wyniszczający, wymaga częstych hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów i ma niekorzystny wpływ na jakość życia pacjenta. Wskaźniki śmiertelności w populacji schizofreników są 2-3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej (*Kiejna 2009*) a oczekiwana długość życia jest o 10-20 lat krótsza niż w populacji ogólnej (*Torniainen 2014*).

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej (dorośli pacjenci ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, u których doszło do nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy).

### 1.2.3. Etiologia i patofizjologia

Schizofrenia należy do tzw. chorób złożonych, które nie są dziedziczone zgodnie z prawami Mendla. Etiologia wiąże się z występowaniem interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Dziedziczona jest nie choroba, ale predyspozycja do zachorowania, na której ujawnienie wpływ mają niekorzystne czynniki środowiskowe (*Hauser 2007*).

Obecnie wyróżnia się dwa modele dziedziczenia wielogenowego. Model oligogeniczny zakłada udział kilku genów o umiarkowanym efekcie, natomiast drugi model – poligeniczny, sugeruje współdziałanie dużej liczby genów o małym efekcie działania. Każdy z genów osobno prawdopodobnie tylko częściowo przyczynia się do wystąpienia choroby, ale łącznie ich efekty sumują się i/lub dochodzi do interakcji pomiędzy nimi. Ponadto czynniki środowiskowe mogą wpływać na stopień ekspresji i wzajemne oddziaływania pomiędzy genami. Nie obserwuje się prostej zależności pomiędzy fenotypem i genotypem. Mimo znacznego postępu w badaniach metodami genetyki molekularnej, przewidywanie ryzyka zachorowania na schizofrenię na podstawie analizy genotypu nie jest możliwe (*Hauser 2009*).

Podobnie jak w przypadku czynników genetycznych, określenie wpływu czynników środowiskowych na zwiększenie ryzyka wystąpienia schizofrenii stwarza wiele trudności – ze względów metodologicznych (różne czynniki mogą oddziaływać jednocześnie na wystąpienie choroby, której częstość zachorowań, oceniana w skali roku jest stosunkowo niewielka). Uważa się, że wiele różnorodnych czynników środowiskowych może mieć wpływ na wystąpienie schizofrenii. Niektóre badania wykazały, że ryzyko urazów głowy jest większe u osób chorych na schizofrenię, a także w ich rodzinach (*Malaspina 2001*). Podejrzuje się, że częstsze przypadki urazów głowy u osób chorych na schizofrenię i ich krewnych mogą być spowodowane genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami uwagi. Natomiast wystą-

pienie urazu głowy może spowodować uszkodzenie mózgu, przez co ryzyko zachorowania na schizofrenię może się zwiększyć (Hauser 2007). Ponadto wyniki wielu badań populacyjnych sugerują, że stosowanie kannabinoli w okresie przedchorobowym, a zwłaszcza w okresie adolescencji, zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię (Henquet 2005), jednak związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem kannabinoli a schizofrenią nie jest znany (Hauser 2007). Związku ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia schizofrenii upatruje się również u emigrantów (ich układ immunologiczny może być nieprzystosowany do wirusów neurotropowych danego kontynentu, również stres związany z problemami społecznymi emigrantów może być czynnikiem ryzyka) jednak na wyniki badań tych korelacji może wpływać wiele czynników, między innymi fakt, że diagnoza tej choroby może być zbyt częsta z powodu problemów językowych (Hauser 2007).

Ponadto wyniki wielu badań sugerują, że na ryzyko zachorowania na schizofrenię może wpływać miejsce zamieszkania. Istnieją przypuszczenia, że zwiększone ryzyko u osób mieszkających w dużych aglomeracjach może wiązać się z wpływem czynników toksycznych (zanieczyszczenie środowiska), diety, infekcji oraz stresu (Hauser 2007). Również w tym przypadku wiek jest istotny – szczególnie niekorzystne jest mieszkanie w silnie zurbanizowanym środowisku do 15 roku życia (Pedersen 2006).

Ryzyko zachorowania na schizofrenię wiąże się także z procesami zaburzającymi prawidłowy rozwój mózgu w okresie płodowym, okołourodzeniowym i po urodzeniu. Mogą to być zakażenie bakteryjne i wirusowe, cukrzyca, krwawienia w okresie ciąży, konflikt serologiczny, niska masa urodzeniowa, powikłania okołoporodowe, poród przedwczesny. Istotną rolę wydaje się odgrywać niedotlenienie mózgu w okresie perinatalnym, które poza bezpośrednim, uszkadzającym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy, może również wpływać na ekspresję różnych genów powiązanych z rozwojem mózgu (Hauser 2007). Teoria neurorozwojowa zakłada, że czynniki genetyczne i środowiskowe występujące we wczesnym etapie rozwoju mogą negatywnie wpływać na wzrost neuronów, ich uwarstwienie i ułożenie przestrzenne, co powoduje zaburzenia cytoarchitektury mózgu, które utrwalają się w okresie okołoporodowym, aby następnie ulegać ekspresji we wczesnej dorosłości w postaci objawów klinicznych schizofrenii (Gabryel 2008). Dowodami potwierdzającymi tą koncepcję są zmiany morfologiczne mózgu odnotowywane u schizofreników (ubytki kory czołowej i hipokampa, poszerzenie komór, mniejsza liczba neuronów w warstwach VI kory przedczołowej, V kory obręczy i III kory ruchowej), deficyty neuromotoryczne, językowe i poznawcze występujące w dzieciństwie, komplikacje w okresie prenatalnym i okołoporodowym stanowiące biologiczne czynniki ryzyka zachorowania, anomalie fizyczne dotyczące budowy rąk, uszu, stóp lub twarzy (wysoko wysklepione podniebienie, fałd nakątny na powiece, pochylenie szczeliny oczu, nieprawidłowości w budowie łuków twarzowych), które częściej są obserwowane u osób chorych na schizofrenię (Brixey 1993 oraz Kozlovsky

2002 za *Gabryel 2008*). Ze względu na istotną rolę, jaką szlak wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału Wnt odgrywa w trakcie ontogenezy, podejrzewa się, że nieprawidłowości występujące w szlaku Wnt leżą u podstaw schizofrenii. Szczególnie zwraca się uwagę na dwa elementy – GSK-3 oraz  $\beta$ -kateninę. W schizofrenii dochodzi do zmian w lokalizacji lub ekspresji różnych elementów szlaku sygnałowego Wnt (głównie w obrębie kory mózgowej, podkłodki i hipokampa – warstwy komórek piramidowych pola CA3 i CA4), które mogą stanowić przyczynę anomalii strukturalnych charakterystycznych dla schizofrenii. W korze mózgowej schizofreników odkryto zahamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę endogennych inhibitorów przekazu sygnału Wnt, co skutkowało osłabieniem aktywności enzymatycznej GSK-3 prowadzące do akumulacji  $\beta$ -kateniny, która pobudza w nieodpowiednim czasie transkrypcję genów zależnych od szlaku Wnt. Obniżenie aktywności GSK-3 powoduje również zmniejszenie fosforylacji N-CAM, odgrywającej ważną rolę w procesach neurozwojowych (wzrost aksonów, stabilizacja synaps, migracja komórek) – co może wyjaśniać zmiany orientacji przestrzennej komórek w hipokampie u schizofreników. GSK-3 fosforyluje także białko MAP1B, które jest głównym składnikiem cytoszkieletu neuronów i bierze udział w wydłużaniu aksonów i polarności komórek neuronalnych – w schizofrenii obserwuje się wzrost nieufosforylowanej formy tej proteiny w podkłodce hipokampa (*Gabryel 2008*). Istnieje koncepcja łącząca neurozwojową i dopaminową teorię schizofrenii – wczesne osłabienie aktywności GSK-3 ma konsekwencje neurozwojowe predysponujące do choroby, natomiast wzrost aktywności GSK-3 w dorosłym mózgu wpływa na sygnalizację dopaminergiczną, powodując objawy psychotyczne i dysfunkcje poznawcze (*Lovestone 2007 za Gabryel 2008*). U osób dorosłych ze schizofrenią stopniowo następuje osłabienie procesu fosforylacji reszt serynowych GSK-3 $\beta$ , powoduje to zwiększanie jej aktywności i zmniejszanie ekspresji  $\beta$ -kateniny. Postępujące zmniejszanie stężenia  $\beta$ -kateniny może przyczyniać się do zaburzeń w transmisji glutaminergicznej w korze przedczołowej i hipokampie występujących w schizofrenii (*Eastwood 2000 za Gabryel 2008*).

Jednak trzeba nadmienić, że wiele czynników środowiskowych nie jest specyficznie związanych z występowaniem wyłącznie schizofrenii i mogą one również zwiększać ryzyko wystąpienia innych chorób.

#### 1.2.4. Objawy

Schizofrenia jako choroba przewlekła o epizodycznym przebiegu, charakteryzuje się okresowymi ostrymi zaburzeniami psychotycznymi, które poprzedzane są okresami remisji. Czas trwania poszczególnych faz choroby jest różny i w znacznym stopniu zależy od postawy chorego, jego rodziny i jej nastawienia do leczenia oraz od ustalenia właściwej terapii. Okresy remisji nie oznaczają pełnego



wyzdrowienia, gdyż choroba często powraca. Niektórzy chorzy odczuwają stałe, przewlekłe objawy, a funkcjonowanie pacjenta zależy od stopnia ich nasilenia (Meder 2004).

Schizofrenię charakteryzują następujące objawy:

- objawy pozytywne (inaczej wytwórcze) – należą do nich urojenia, halucynacje, zaburzenia mowy, rozkojarzenie, nielogiczność, drobiazgowość, roztargnienie, dezorganizacja zachowania lub zachowania katatoniczne, czyli zaburzenia motoryki objawiające się bardzo niskim poziomem aktywności ruchowej (stupor) lub nadmiarem aktywności ruchowej (furor);
- objawy negatywne („ubytkowe”), zmniejszające zdolności normalnego zachowania – są to objawy występujące po przeminięciu ostrej fazy psychotycznej, polegają na tzw. „wypaleniu”, wycofaniu się z życia społecznego, braku odczuwania emocji (anhedonia), zubożenia mimiki, zubożenia, uczucia obcości, inności, apatii, braku motywacji do działania;
- objawy depresyjne;
- zaburzenia funkcji poznawczych – osłabienie inteligencji ogólnej, zaburzenia kojarzenia (asocjacja) jak również wybiórcze upośledzenie niektórych aspektów uwagi, pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych, czy też zdolności językowych (mutyzm) (Andreasen 1984a, 1984b za Czernikiewicz 2008; Meder 2004).

Klasyfikacja DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) wymienia „dezorganizację mowy” jako jeden z objawów wymaganych do zdiagnozowania schizofrenii, a w niej nagłe zmiany tematu wypowiedzi, brak związku odpowiedzi z pytaniem, całkowitą dezorganizację językową, zbliżającą wypowiedź do próbki afazji receptorycznej. Również klasyfikacja ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) określa pozycję zaburzeń językowych, nazywanych schizofazją. Współczesne systemy diagnostyczne wyodrębniają zaburzenia językowe zarówno z objawów pozytywnych, jak i negatywnych (DSM-IV; ICD-10). Natomiast w ujęciu dwuwymiarowym (i dwuczynnikowym) schizofrenii (SANS/SAPS; PANSS), objawy patologii językowej również ocenia się dychotomicznie, część objawów, nazywanych alogią (ubóstwo mowy, ubóstwo treści wypowiedzi, bloki, latencja odpowiedzi), stanowi składową objawów negatywnych; a pozostałe objawy patologii językowej, określane jako formalne zaburzenia myślenia (uskokowość, zbaczanie wypowiedzi, rozkojarzenie, nielogiczność, drobiazgowość, natłok mowy, roztargnienie, dźwięczenie) włączane są do objawów pozytywnych (Andreasen 1984a i 1984b za Czernikiewicz 2008). Model dwuwymiarowy (i dwuczynnikowy) schizofrenii jest wygodny, jednak nie ukazuje różnorodności postaci schizofrenii przewlekłej oraz złożoności objawów schizofazji. W modelach trzyczynnikowych obok objawów pozytywnych i negatywnych wyróżnia się najczęściej odrębny syndrom „zaburzeń poznawczych”, różnie rozumiany przez poszczególnych badaczy. Istnieją również modele cztero- i pięcioczynnikowe schizo-

frenii. Współczesne badania nad czynnością i funkcjonowaniem poszczególnych obszarów mózgu wydają się potwierdzać istotność schizofazji, dlatego przy umiejscawianiu zaburzeń językowych w schizofrenii, koncepcja Liddle'a wydaje się najbardziej użyteczna. Koncepcja ta wyróżnia trzy zespoły schizofreniczne – zespół zubożenia psychomotorycznego (ubóstwo mowy, spłaszczenie afektu i spowolnienie ruchowe), zespół dezorganizacji („formalne zaburzenia myślenia” o typie „luźnych asocjacji” oraz ubóstwo treści wypowiedzi i niedostosowanie afektu) i zespół błędnej oceny rzeczywistości, w którym dominują urojenia i halucynacje (*Liddle 1987 i 1996 za Czernikiewicz 2008*). Wymienione trzy zespoły schizofreniczne odpowiadają zarówno danym o uszkodzeniach strukturalnych i funkcjonalnych mózgu, jak i z ich objawami neuropsychologicznymi.

Objawy występujące u chorych na schizofrenię, a także powszechne niezrozumienie choroby, która często niesłusznie kojarzona jest z przemocą i bezdomnością, powoduje napiętnowanie, dyskryminację i marginalizację chorego, wykluczenie go ze społeczeństwa, co stanowi prawdziwą tragedię dla niego i jego rodziny (*Meder 2004*).

#### 1.2.5. Przebieg naturalny

Schizofrenia należy do chorób, których przebieg może pozostać niezauważony przez długie lata. Wystąpienie objawów ściśle z nią powiązanych poprzedzone jest występowaniem objawów prodromalnych, które nie są przydatne w diagnostyce tej choroby, jako iż nie występują wyłącznie u osób, które w przyszłości rozwiną schizofrenię. Zwykle objawy prodromalne występują do 3 lat, a objawy psychotyczne na około 1 rok przed postawieniem diagnozy (*Lieberman 2001*). Sposób występowania objawów i epizodów psychotycznych różni się u poszczególnych pacjentów, a obraz choroby może zmieniać się w czasie jej trwania. Po wystąpieniu pierwszego epizodu psychotycznego przebieg choroby nie jest możliwy do przewidzenia, a u niewielkiej części chorych (15%) nigdy nie dojdzie do kolejnego epizodu. Nawracające epizody charakteryzujące się nasilonymi objawami psychotycznymi występują pomiędzy dłuższymi okresami, w trakcie których objawy psychotyczne są mniej nasilone lub nieobecne. W czasie leczenia faza ostra choroby ulega wyciszeniu (faza stabilizacji) a chory pozostaje w stanie umożliwiającym funkcjonowanie lub w stanie z obecnymi objawami negatywnymi i/lub zaburzeniami poznawczymi o różnym stopniu nasilenia. Całkowite wyzdrowienie pacjenta staje się mniej prawdopodobne, jeśli w długim okresie czasu występowały liczne epizody psychotyczne (*Lundbeck 2012*).

Wśród chorych na schizofrenię odnotowuje się wyższe częstości występowania chorób układu oddechowego, niedoczynności tarczycy, wirusowego zapalenia wątroby typu C, zaburzeń elektrolitowych. Stwierdza się także upośledzoną tolerancję glukozy i zwiększoną oporność na insulinę, co 2-krotnie

zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy i zespołu metabolicznego w porównaniu z populacją ogólną (Kiejna 2009).

Schizofrenia jest schorzeniem, w którym wskaźniki śmiertelności są 2-3 razy wyższe niż w populacji ogólnej (Kiejna 2009). Ponad połowa chorych usiłuje popełnić samobójstwo, a u 10% z nich kończy się ono zgonem (Lundbeck 2012). U ⅓ pacjentów zgon ma przyczyny naturalne (Kiejna 2009). Oczekiwana długość życia pacjentów z schizofrenią jest 10-20 lat krótsza niż w populacji ogólnej (Torniainen 2014).

### 1.2.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie schizofrenii odbywa się na podstawie wywiadu zebranego od pacjenta, a także nieprawidłowościach w zachowaniu zaobserwowanych przez rodzinę, znajomych, współpracowników oraz objawach odnotowanych podczas badania fizykalnego. Mimo iż nie ma żadnych badań laboratoryjnych, które umożliwiłyby potwierdzenie schizofrenii, przeprowadza się różne badania i testy, aby wykluczyć inne jednostki chorobowe, w których występują objawy psychotyczne podobne do tych w schizofrenii.

W Europie powszechnie stosowana jest klasyfikacja ICD-10 zaś w Stanach Zjednoczonych Podręcznik Diagnostyki i Statystyki Zaburzeń Psychiczych (DSM). Oba systemy klasyfikacji uzupełniają się nawzajem a nieznaczne różnice, przedstawione w tabeli poniżej, odzwierciedlają odmienne ujęcie koncepcji klinicznych w psychiatrii (Kiejna 2014).

Tabela 1. Typy schizofrenii według klasyfikacji ICD-10 i DSM-IV-TR (ICD-10 2008, Kiejna 2014).

ICD-10	DSM-IV-TR
F 20.0 Schizofrenia paranoidalna	295.30 Postać paranoidalna
F 20.1 Schizofrenia hebefreniczna	295.10 Postać zdeorganizowana
F 20.2 Schizofrenia katatoniczna	295.20 Postać katatoniczna
F 20.3 Schizofrenia niezróżnicowana	295.90 Postać niezróżnicowana
F 20.4 Depresja poschizofreniczna	295.60 Postać rezydualna
F 20.5 Schizofrenia rezydualna	
F 20.6 Schizofrenia prosta	
F 20.8 Schizofrenia innego rodzaju	
F 20.9 Schizofrenia, nie określona	

Historycznie wyróżniano cztery typy schizofrenii: prosty, hebefreniczny, katatoniczny i paranoidalny. W klasyfikacji DSM-IV-TR wyróżniano pięć rodzajów schizofrenii (rezydualna, paranoidalna, zdeorganizowana, katatoniczna, nieodróżnicowana) oraz kilka rodzajów jej przebiegu (subchroniczny, chroniczny, subchroniczny z zaostrzeniem, chroniczny z zaostrzeniem, choroba w remisji, przebieg nieokreślony). Według klasyfikacji ICD-10, oprócz wyżej wymienionych, wyróżnia się dwa dodatkowe podtypy tej choroby: depresję poschizofreniczną oraz schizofrenię prostą. Obecnie obowiązująca klasyfikacja DSM-5 zniósła podział schizofrenii na podtypy, ze względu na brak znamienych różnic pomiędzy nimi oraz nieprzydatność w trakcie diagnozowania (Tandon 2013). Kryteria diagnostyczne schizofrenii stosowane w omówionych klasyfikacjach przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne schizofrenii (Kiejna 2014, Tandon 2013).

ICD-10	DSM-IV-TR	DSM-5
<p><b>G1.</b> ≥ 1 z zespołów wymienionych w punkcie 1, lub ≥ 2 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)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. echo, nasyłanie, zabieranie, rozgłaśnianie myśli</li> <li>b. urojenia oddziaływania, wpływu, o władnięcia</li> <li>c. omamy słuchowe komentujące, dyskutujące w 3. osobie lub inne głosy omamowe pochodzące z jakiejś części ciała</li> <li>d. utrwalone urojenia innego rodzaju (niedostosowane kulturowo)</li> </ol> </li> <li>2.                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. utrwalone omamy z jakiegokolwiek zmysłu, jeżeli występują każdego dnia przez co najmniej miesiąc i towarzyszą im urojenia</li> <li>b. neologizmy, przerwy, wstawki w toku myślenia prowadzące do rozkojarzenia</li> <li>c. zachowania katatoniczne</li> <li>d. objawy ubytkowe</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>A.</b> Charakterystyczne objawy ≥ 2 w ciągu 1 miesiąca lub krócej jeśli skutecznie leczone:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Urojenia</li> <li>2. Omamy</li> <li>3. Mowa zdeorganizowana</li> <li>4. Zachowanie rażąco zdeorganizowane lub katatoniczne</li> <li>5. Objawy negatywne</li> </ol>	<p><b>A.</b> Charakterystyczne objawy: ≥ 2 z wymienionych poniżej; każdy z nich powinien być znacząco obecny w czasie 1 miesiąca (lub krócej jeśli skutecznie leczone). ≥ 1 z nich powinien być zawarty w punktach 1-3.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Urojenia</li> <li>2. Omamy</li> <li>3. Mowa zdeorganizowana</li> <li>4. Zachowanie zdeorganizowane lub rażąco katatoniczne</li> <li>5. Objawy negatywne (np. zmniejszona ekspresja emocjonalna lub brak woli)</li> </ol>
<p><b>G2.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wkluczenie stanu maniakalnego, depresyjnego.</li> <li>2. Zaburzenie nie jest związane z chorobą mózgu, zatruciem, uzależnieniem lub odstawieniem substancji psychoaktywnej</li> </ol>	<p><b>B.</b> Społeczna/zawodowa dysfunkcja</p> <p><b>C.</b> Czas trwania – 6 mies. (w tym min. 1 mies. objawów lub mniej jeśli leczone) z kryterium A, okres zwiastunowy lub rezydualny</p> <p><b>D.</b> Wykluczenie zaburzenia schizoafektywnego i zaburzenia nastroju</p> <p><b>E.</b> Wykluczenie substancji/stanu ogólnomedycznego</p>	<p><b>B.</b> Społeczna/zawodowa dysfunkcja</p> <p><b>C.</b> Czas trwania – 6 mies.</p> <p><b>D.</b> Wykluczenie zaburzenia schizoafektywnego i zaburzenia nastroju</p> <p><b>E.</b> Wykluczenie substancji/stanu ogólnomedycznego</p>

ICD-10	DSM-IV-TR	DSM-5
	F. Stosunek do całościowego zaburzenia rozwojowego (min. 1 mies. urojenia lub omamy)	F. Stosunek do całościowego zaburzenia rozwojowego. Jeśli w historii pacjenta występują zaburzenia ze spektrum autyzmu lub inne zaburzenia komunikacji mające swój początek w dzieciństwie, dodatkowa diagnoza schizofrenii powinna być postawiona tylko jeżeli obecna są wybitne urojenia lub omamy przez co najmniej 1 miesiąc (lub krócej jeśli skutecznie leczony)

#### 1.2.6.1.1. Schizofrenia paranoidalna (ICD-10: F20.0)

W tym podtypie schizofrenii dominują względnie trwałe, rozbudowane, złożone urojenia, często paranoidalne (prześladowcze, wielkościowe, urojenia odstąpienia i oddziaływania zewnętrznego, urojenia nasyłania i wykradania myśli, ksobne, urojenia zdrady, pochodzenia, hipochondryczne), którym zwykle towarzyszą omamy (halucynacje), w szczególności słuchowe i inne zaburzenia postrzegania (ang. *perceptual disturbances*). Często urojenia przybierają tak skomplikowaną formę, że stają się zrozumiałe tylko dla chorego. Zaburzenia afektu, woli i mowy oraz objawy katatoniczne są nieobecne albo względnie niepozorne.

Schizofrenia paranoidalna nazywana jest także schizofrenią parafreniczną. Nie obejmuje paranoidalnego stanu inwolucyjnego oraz paranoi – są to odrębne jednostki chorobowe:

- paranoja (zaburzenie urojeniowe) – zaburzenie cechujące się rozwojem pojedynczego urojenia albo zespołu powiązanych ze sobą urojeń, które zwykle utrzymują się uporczywie, czasem do końca życia; urojenia mają bardzo różnorodną treść; wyraźne i trwałe omamy słuchowe (głosy), objawy schizofreniczne, takie jak urojenia oddziaływania czy znaczne spłylenie afektu, jak również oczywiste dowody choroby mózgu są sprzeczne z takim rozpoznaniem, jednakże obecność okazjonalnych lub przemijających omamów słuchowych, szczególnie u starszych pacjentów, nie wyklucza tego rozpoznania, pod warunkiem, że nie są one typowo schizofreniczne i stanowią jedynie małą część całego obrazu klinicznego (*ICD-10 2008*).

#### 1.2.6.1.2. Schizofrenia zdeorganizowana (ICD-10: F20.1)

W tej postaci schizofrenii dominują cechy dezintegracji poszczególnych funkcji psychicznych – zmiany afektywne są bardzo nasilone, urojenia i omamy są zwiewne i urywkowe (nie tworzą usystematyzowanej całości), zachowania nieodpowiedzialne i nieprzewidywalne, wręcz absurdalne, a manieryzmy

powседневnie. Nastrój jest płytki i niedostosowany, myślenie i emocjonalność wyższa są zdeorganizowane i nieadekwatne, a mowa rozkojarzona. Ponadto obserwuje się wzmożoną wrażliwość na bodźce wewnętrzne, przy jednoczesnym osłabieniu wrażliwości na bodźce zewnętrzne. Występuje tendencja do społecznej izolacji. Charakterystyczne dla chorych jest także zaniedbanie higieny osobistej, a niekiedy koprofagia. Ten typ schizofrenii rozpoczyna się najczęściej wcześniej (pomiędzy 15 a 25 rokiem życia). Rokowanie jest zwykle złe, z powodu gwałtownego rozwoju objawów negatywnych, w szczególności spłycenia afektu i braku woli (*ICD-10 2008*).

Schizofrenię zdeorganizowaną uważa się za krańcową postać „zespołu dezorganizacji”, który stawia się w hipotezie jako jeden z aspektów modelu trzech czynników objawowych w schizofrenii (*Liddle 1987* za *Czernikiewicz 2008*). Pozostałe czynniki to: „skrzywienie rzeczywistości” (w którego skład wchodzi urojenia i omamy) i „zubożenie psychomotoryczne” (alogia, brak ruchów spontanicznych oraz różne aspekty stępienia afektu).

Dawna nazwa to schizofrenia hebefreniczna, hebefrenia (*ICD-10 2008*).

#### 1.2.6.1.3. Schizofrenia katatoniczna (ICD-10: F20.2)

W tym podtypie schizofrenii dominują nasilone zaburzenia psychomotoryczne, oscylujące między takimi skrajnościami jak pobudzenie i osłupienie (stupor) lub automatyczna uległość i negatywizm (opór przed wykonaniem wszelkich poleceń i prób poruszenia). Nienaturalne postawy i pozycje ciała mogą utrzymywać się przez długie okresy. Uderzającą cechą tego stanu mogą być epizody gwałtownego pobudzenia. Objawy katatoniczne mogą łączyć się ze stanami podobnymi do snu (oneiroidalnymi) z wyraźnymi omamami scenicznymi.

Stupor, czy też osłupienie katatoniczne charakteryzuje się tym, że pacjent mimo zachowania świadomości nie reaguje na bodźce zewnętrzne, nie porusza się, nie mówi, wzrok na utkwiony w jednym punkcie. Może występować również katalepsja, czyli specyficzne zeszywnienie mięśni, połączone z zastyganiem postawy ciała oraz położeniu kończyn i wygięciu szyi, także w nienaturalnych pozycjach; objaw ten spowodowany jest wzmożeniem napięcia mięśniowego przy jednoczesnym upośledzeniu lub nawet całkowitym zablokowaniu czynności ruchowych chorego; zeszywnienie jest elastyczne, po poruszeniu ciałem chorego zastyga w nowej pozycji (tzw. giętkość woskowa) lub wraca do poprzedniej pozycji. Giętkość woskowa (z łac. *flexibilitas cerea*) to zmniejszona wrażliwość na bodźce, a także skłonność do pozostawania w tej samej pozycji, części ciała utrzymują się w określonej, nadanej wcześniej pozycji (*ICD-10 2008*).

#### 1.2.6.1.4. Schizofrenia niezróżnicowana (ICD-10: F20.3)

Stany psychotyczne spełniają tu ogólne kryteria diagnostyczne schizofrenii, lecz nie przypominają żadnej z postaci schizofrenii opisanych powyżej lub ujawniają cechy więcej niż jednej kategorii bez wyraźnej przewagi cech diagnostycznych któregośkolwiek z charakterystycznych zespołów.

Nazywana jest także schizofrenią atypową. Ostre zaburzenia psychotyczne podobne do schizofrenii są odrębną jednostką chorobową. W tej kategorii zaburzeń objawy psychotyczne są względnie stałe i spełniają kryteria diagnostyczne schizofrenii, jednakże trwają one krócej niż około 1 miesiąca. Brak jest również wielopostaciowości i niestabilności opisanych w schizofrenii (*ICD-10 2008*).

#### 1.2.6.1.5. Depresja poschizofreniczna (ICD-10: F20.4)

Depresja ta przejawia się w epizodzie depresyjnym, czasem przedłużonym, który następuje po psychozie schizofrenicznej. Niektóre objawy schizofreniczne, pozytywne lub negatywne, powinny jeszcze występować, lecz nie dominują już w obrazie klinicznym. Tego rodzaju zaburzenia depresyjne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa. Jeżeli u pacjenta nie ma już żadnych objawów schizofrenicznych, należy rozpoznać epizod depresyjny, natomiast jeżeli objawy schizofreniczne są nadal wyraziste i nasilone należy rozpoznać właściwą postać schizofrenii (*ICD-10 2008*).

#### 1.2.6.1.6. Schizofrenia rezydualna (ICD-10: F20.5)

Terminem tym określa się przewlekły (wieloletni) etap rozwoju schizofrenii, w którym wystąpił wyraźny postęp psychozy od wczesnego etapu do etapu późnego nacechowanego długotrwałymi, choć nie zawsze nieodwracalnymi, objawami negatywnymi, takimi jak: spowolnienie psychomotoryczne, ograniczenie aktywności, sptyczenie afektu, bierność i brak inicjatywy, zubożenie ilości i treści wypowiedzi, upośledzenia komunikacji pozawerbalnej, kontaktu wzrokowego, modulacji głosu i postawy ciała, niedostateczna dbałość o siebie i ubóstwo zachowań społecznych. Objawy pozytywne są nieobecne lub występują w niewielkim natężeniu. Dominują objawy negatywne oraz „dziwaczność”, ekscentryczność zachowania i wypowiedzi.

Inne określenia schizofrenii rezydualnej to: schizofrenia przewlekła niezróżnicowana, schizofreniczny stan resztkowy, schizofreniczny stan rezydualny (*ICD-10 2008*).

#### 1.2.6.1.7. Schizofrenia prosta (ICD-10: F20.6)

Zaburzenie to odznacza się powolnym, pozornie niegroźnym, lecz postępującym rozwojem dziwactw w sposobie zachowania i niezdolnością do spełniania wymagań społecznych oraz całościowym spadkiem sprawności. Przebieg schizofrenii prostej rozpoczyna się od coraz bardziej zwiększającego się

zobojętnienia, obniżenia nastroju i braku zainteresowania własnym losem i otoczeniem. Stosunek chorego do otoczenia staje się coraz bardziej pozbawiony emocji, a sama osoba staje się „wyalienowana”. Charakterystyczne negatywne objawy rezydualnej schizofrenii (np. spłylenie afektu, brak woli) rozwijają się bez jakichkolwiek poprzedzających, widocznych objawów psychotycznych (ICD-10 2008).

### 1.2.7. Leczenie

Funkcjonujący obecnie w Polsce system opieki psychiatrycznej jest na etapie przejściowym z opieki opartej na dużych, samodzielnych szpitalach psychiatrycznych na modele psychiatrii środowiskowej (Kiejna 2014). Wieloletnie doświadczenie chorych na schizofrenię i osób im pomagających sugeruje, że izolowanie chorych w dużych szpitalach psychiatrycznych jest błędne, a najlepsze i najszybsze efekty leczenia uzyskuje się prowadząc terapię w środowisku naturalnym chorego. Jednak istnieją czynniki niezbędne do spełnienia, aby chorzy mogli prawidłowo funkcjonować w środowisku:

- optymalnie i indywidualnie dobrana farmakoterapia i psychoterapia, wrażliwa na zmieniające się potrzeby pacjenta;
- aktywny i świadomy udział pacjenta i jego rodziny w terapii;
- uregulowana sytuacja socjalna chorego (Meder 2004).

Skuteczna farmakoterapia zmniejsza częstość długotrwałych i kosztownych pobytów szpitalnych, jednocześnie redukuje ryzyko stygmatyzacji i wykluczenia społecznego (Kiejna 2014).

Metody leczenia schizofrenii zmieniały się na przestrzeni lat, jednak dopiero wprowadzenie w latach 50-tych XX wieku leków neuroleptycznych okazało się przełomowe. Leki te powodowały ustąpienie objawów psychotycznych (urojenia, halucynacje), dlatego też tą grupę leków nazywa się „lekami przeciwpsychotycznymi” (Rybakowski 2009). Pierwszym skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym była chlorpromazyna (Kokoszka 2007), parę lat później wprowadzono haloperidol, który jest jednym z najsilniejszych leków (50 razy silniejszy od chlorpromazyny). Typowe leki neuroleptyczne były skuteczne w likwidacji objawów wytwórczych, nie oddziaływały natomiast na objawy deficytowe oraz powodowały wiele działań niepożądanych, które były częstymi przyczynami przerywania leczenia przez chorych. W latach 90-tych XX wieku wprowadzono leki przeciwpsychotyczne nowej generacji, nazywane również neuroleptykami atypowymi, które mogą działać na szersze spektrum objawów schizofrenii w porównaniu z neuroleptykami typowymi. Oprócz usuwania objawów psychotycznych, działają również na objawy deficytowe i afektywne schizofrenii. Mogą również pozytywnie wpływać na funkcje poznawcze chorych. Ponadto powodują mniej nasilone działania niepożądane, co jest niezwykle istotne w długoterminowym leczeniu. Pierwszym atypowym neuroleptykiem była klozapina,



znana w Europie już w latach 70-tych, ale ponownie spopularyzowana w okresie późniejszym. Na przełomie XX i XXI wieku wprowadzono kolejno: rysperydon, paliperidon, olanzapinę, kwetiapinę, zyprazydon i aripiprazol (*Rybakowski 2009, Brissos 2014*). Wydaje się, że najbardziej uciążliwymi działaniami niepożądanymi wywołanymi lekami przeciwpsychotycznymi są objawy pozapiramidowe (np. usztywnienie mięśni, drżenie kończyn, maskowata twarz, pochylona postawa), ponieważ wpływają na negatywne postrzeganie chorego przez otoczenie. Stosowanie leków II generacji powoduje mniejsze nasilenie i rzadsze występowanie objawów pozapiramidowych. Neuroleptyki atypowe, w przeciwieństwie do typowych, rzadziej powodują wystąpienie działań niepożądanych takich jak akatyzja (czyli zespół objawów obejmujący pobudzenie ruchowe, lęk, rozdrażnienie, niepokój), hipotonia ortostatyczna, hiperprolaktynemia, uczulenia skórne, zaburzenia seksualne, późne dyskinezy, czy też złośliwy zespół poneuroleptyczny. Ponadto neuroleptyki atypowe wykazują większą skuteczność u chorych tzw. lekoopornych. Natomiast zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym (wydłużenie odstępu QT), przybór masy ciała występują przy stosowaniu niektórych leków przeciwpsychotycznych, zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji (*Jarema 2003*). Niektóre leki przeciwpsychotyczne I generacji (flupentiksol, lewomepromazyna, chlorprotiksen, sulpiryd) mają też niewielki wpływ na objawy depresyjne schizofrenii. Jednak neuroleptyki atypowe wywierają większy wpływ na te objawy i dlatego u chorych na schizofrenię z objawami depresyjnymi są częściej stosowane (*Jarema 2003*). Ponadto neuroleptyki II generacji o długim działaniu, do których należy paliperidon, ze względu na sposób podawania wiążący się z mniejszą „uciążliwością” wpływają na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich oraz uproszczenie terapii, tym samym pozytywnie oddziałując na jakość życia pacjentów i zmniejszając ryzyko ponownej hospitalizacji (*Park 2012*).

Leki neuroleptyczne wywierają antagonistyczny wpływ na aktywność dopaminergiczną i/lub serotonergiczną, przez co oddziałują na GSK-3. Zarówno typowe, jak i atypowe leki przeciwpsychotyczne nasilają hamującą fosforylację GSK-3 na Ser21/9 oraz zwiększają ekspresję jądrowej  $\beta$ -kateniny (*Kang 2004* za *Gabryel 2008*). Neuroleptyki I generacji blokują receptory dopaminergiczne typu  $D_2$ , zapobiegając redukcji aktywności Akt. Powodują więc osłabienie aktywności dopaminergicznej w rejonach, w których neuroprzekaźnikiem jest dopamina. Natomiast neuroleptyki II generacji mogą aktywować kinazę Akt albo naśladować jej działanie poprzez zwiększanie fosforylacji GSK-3. Są też mniej specyficzne wobec receptorów  $D_2$ , a niektóre (olanzapina, rysperydon, kwetiapina, zyprazydon) charakteryzują się wysokim powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT<sub>2A</sub>. Leki antypsychotyczne przez wpływ na receptory  $D_2$  mogą działać na białko Dvl, które inicjuje kaskadę zmian szlaku Wnt (obejmując GSK-3 i  $\beta$ -kateninę), co może osłabiać objawy psychotyczne u pacjentów schizofrenicznych (*Gabryel 2008*).

W Polsce refundowane neuroleptyki II generacji to amisulpryd, aripiprazol, kwetiapina, kłozapina, olanzapina, rysperydon, sertindol, zyprazydon – wszystkie w postaci doustnej. U chorych na schizofrenię w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, można zastosować rysperydon w postaci wstrzyknięć domięśniowych (MZ 23/04/2015). Podobnie, w przypadkach schizofrenii 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 refundowana jest olanzapina w postaci wstrzyknięć o powolnym uwalnianiu (MZ 23/04/2015).

Kolejną substancją czynną stosowaną w leczeniu chorych ze schizofrenią jest paliperydon. Wiąże się on z szeregiem różnych receptorów na powierzchni komórek nerwowych mózgu, co powoduje przerwanie sygnałów przesłanych przez neuroprzekaźniki (dopaminę i serotoninę) a w konsekwencji wpływa na normalizację aktywności mózgu i łagodzenie objawów choroby (EPAR 2012). Udowodniono przewagę paliperydonu nad rysperydonem w aspektach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, która skutkuje lepszym profilem bezpieczeństwa i wpływem na zdolności poznawcze kluczowe w terapii schizofrenii (Kim 2012).

Farmakodynamicznie paliperydon różni się od rysperydonu szeregiem właściwości (Gahr 2011). Szybkość dysocjacji oceniana przy pomocy badań na klonowanych receptorach  $D_2$ , kolonii tkankowych jest znacznie krótsza dla paliperydonu niż rysperydonu i wynosi odpowiednio: 60 s dla paliperydonu i 27 min dla rysperydonu (Seeman 2005). Ta szybkość dysocjacji od receptora  $D_2$  jest jedną z najistotniejszych cech atypowych leków przeciwpsychotycznych i może być wiązana z lepszym profilem bezpieczeństwa – mniejszą ilością działań niepożądanych (Kapur 2001; Park 2012). Różnice w powinowactwie do receptora  $D_2$  przekładają się na bezpośrednie właściwości farmakologiczne leków, ale także na różnice w funkcjonowaniu mitochondriów. Przedmiotem intensywnych badań jest związek dopaminy i serotoniny z ruchami mitochondriów. Neuroprzekaźniki te wykazują przeciwstawny wpływ na kierunek tego ruchu: serotonina promuje ruch postępowy w kierunku aksonów i dendrytów, natomiast dopamina hamuje transport mitochondrialny. Odmienne powinowactwo rysperydonu i paliperydonu do receptorów  $D_2$  skutkuje zmianą dostępności serotoniny i dopaminy, co z kolei przekłada się na promowanie przez paliperydon ruchów postępowych mitochondriów. Dodatkowo zmiany w zakresie funkcjonowania i ruchliwości mitochondriów przekładają się na efektywność wyładowań neuronów. W badaniach na szczurach szczepu Sprague-Dawley odnotowano inhibicję wyładowań neuronów serotonergicznym przez rysperydon (zarówno oddzielnie jak i w skojarzeniu z escitalopramem – selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny). W tym samym ba-

daniu paliperydon nie wpływał na wyładowania neuronów noradrenergicznych i działań odwracalnie na ich inhibicję przez escilatopram, udowadniając iż pomimo podobnego powinowactwa do receptorów paliperydon i rysperydon odmiennie oddziałują na wyładowywanie się neuronów serotonergicznych i noradrenergicznych w warunkach *in vivo*. Ponadto ostatnie badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że długotrwałe podawanie paliperydonu skutkowało zmianą profilu ekspresji białek mitochondrialnych, podobną do obserwowanej w przypadku podawania związków litu, co sugeruje, iż lek ten zachowuje się jak substancje stabilizujące nastrój (Corena-McLeod 2015).

Bardzo istotną cechą paliperydonu jest brak powinowactwa do receptora muskarynowego co przekłada się na niskie ryzyko antycholinergicznym działań niepożądanych w tym dysfunkcji poznawczych. Ponadto paliperydon, w odróżnieniu od rysperydonu, jest tylko w minimalnym stopniu metabolizowany przez szlak cytochromu P450 2D6, co może skutkować bardziej stabilną i przewidywalną odpowiedzią pacjentów na leczenie (De Leon 2010, Kim 2012).

Paliperydon nie podlega w istotnym stopniu metabolizmowi w wątrobie, a zatem interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami o metabolizmie wątrobowym lub wpływającymi na aktywność cytochromu P450 są mało prawdopodobne (ChPL Xeplion® 2015). Rysperydon jest metabolizowany do 9-hydroksyrysperrydonu przez enzymy CYP2D6, więc jego dawkowanie może wymagać dostosowywania u chorych z niewydolnością wątroby i w momencie łączenia z innymi lekami wpływającymi na enzymy CYP2D6 (zarówno induktorami, jak i inhibitorami) (ChPL Rispolept Consta® 2014). Paliperydon jest połączony z kwasem palmitynowym wiązaniem estrowym tworząc palmitynian paliperydonu, praktycznie nierozpuszczalny ester. Częsteczki palmitynianu paliperydonu są rozproszone w zawiesinie wodnej i przekształcone w mniejsze cząsteczki w procesie zmniejszającym ich wielkość. Mniejsze cząsteczki (NanoCrystal®) mają większą łączną powierzchnię niż oryginalne większe cząsteczki, co wpływa na zwiększenie stopnia wchłaniania leku i większą biodostępność. Ta technologia pozwala szybko osiągnąć docelowe stężenia paliperydonu bez konieczności doustnej suplementacji (Cheu 2012).

#### 1.2.7.1. Trudności związane z leczeniem pacjentów ze schizofrenią

Poważnym problemem jest niestosowanie się do zaleceń lekarskich, które jest zjawiskiem powszechnym aczkolwiek występującym częściej w przypadku chorych na schizofrenię niż chorych somatycznie (Kiejna 2014). Zjawisko to, określane jako *compliance*, opisuje w jaki sposób zachowanie pacjenta wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarza, dotyczących m.in. przepisywanych leków czy stylu życia (Chandra 2014). Wśród schizofreników rozpowszechnienie tego problemu waha się w granicach 20-90% (Kiejna 2014) i najczęściej postrzegane jest jako odzwierciedlenie ich stanu umysłu – braku

wglądu w chorobę oraz czujności na jej symptomy (Kao 2010), negatywnego nastawienia do terapii lub subiektywnej odpowiedzi na leczenie antypsychotyczne czy też wpływu innych czynników takich jak niski poziom współpracy z lekarzem (Chandra 2014). Wyniki badania CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) pokazują, iż 74% pacjentów przerywa leczenie w ciągu 18 miesięcy (Higashi 2013) co wiąże się z 3,5-krotnie większym prawdopodobieństwem zaostrzenia psychozy (Kiejna 2014). Stosowane są różne techniki mające na celu zwiększenie stopnia *compliance* u pacjentów ze schizofrenią m.in. regularne wywiady lekarskie czy kontrola ilości przyjmowanego leku za pomocą specjalnych liczników lub poprzez oznaczanie jego stężenia w osoczu (Barnes 2011). Pozytywny wpływ na współpracę lekarz-pacjent ma m.in. stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, które pozbawione są następstw zbyt silnego zablokowania układu dopaminowego (Kiejna 2014).

#### 1.2.7.2. Koszty związane z leczeniem pacjentów ze schizofrenią

Istotnym aspektem są także koszty leczenia chorych na schizofrenię, obejmujące zarówno koszty bezpośrednie (m.in. koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej czy koszty leków) jak i koszty pośrednie. Do kosztów pośrednich zalicza się np. trwałą lub czasową niezdolność do pracy spowodowaną chorobą, generującą obciążenie dla gospodarki związane ze zmniejszeniem produktywności (Kiejna 2014).

W porównaniu z innymi zaburzeniami psychicznymi koszty ponoszone są przez system opieki zdrowotnej związane ze schizofrenią są wysokie ze względu na związane z tą chorobą długotrwałe pobytu w szpitalu i częste rehospitalizacje. W okresie od 2003 r. do 2011 r. długość hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w Polsce skróciła się o 1 dzień (37,9 vs 36,9 dnia), natomiast wzrósł, głównie za przyczyną schizofrenii, współczynnik hospitalizacji (z 4 501/10 000 do 4 887/10 000). Obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej jest wysokie również ze względu na fakt, iż chorzy na schizofrenię częściej obarczeni są chorobami somatycznymi (Kiejna 2009), a nasilone i nawracające objawy pozytywne mogą sprawiać, że stałe wykonywanie pracy zarobkowej może stać się praktycznie niemożliwe (Lundbeck 2012). To z kolei związane jest pobieraniem przez chorych świadczeń rentowych czy pozyskiwaniem wsparcia z zabezpieczenia społecznego. W 2010 r. w Polsce choroby psychiczne stanowiły 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 roku tym świadczenia zdrowotne związane ze schizofrenią wyniosły 940 mln złotych, a główną ich składową stanowiły renty z tytułu niezdolności do pracy (98%) pobierane przez 102 tysiące chorych (Kiejna 2014). W 2012 r. wydatki te wyniosły 1 042 mln zł, z czego 75,4% stanowiły renty z tytułu niezdolności do pracy (IZWOZ 2015).

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2009 r. na świadczenia zdrowotne w leczeniu schizofrenii przeznaczono prawie 450 mln złotych, przy czym największą składową stanowiły koszty hospitalizacji (*Kiejna 2014*). W 2014 r. wydatki NFZ ogółem związane z leczeniem schizofrenii wyniosły już ponad 557 ml złotych, a więc w okresie pięciu lat (2009-2014) nastąpił ich wzrost o 14,79% (*IZWOZ 2015*). To właśnie częstość ponownych hospitalizacji jest jednym z obiektywnych wskaźników przebiegu choroby. W obserwacji przeprowadzonej wśród pacjentów z krajów niemieckojęzycznych stwierdzono, iż zarówno objawy kliniczne jak i czynniki socjalne zwiększały ryzyko ponownej hospitalizacji a jego redukcję można było uzyskać stosując leki przeciwpsychotyczne. Określono również, że dla podtrzymanie remisji niezbędne jest przestrzeganie zaleceń lekarskich (*compliance*), psychoedukacja oraz wsparcie społeczne (*Kiejna 2014*).

Z schizofrenią wiążą się także koszty pośrednie związane z utratą produktywności z powodu absencji w pracy, zarówno krótko- jak i długoterminowej. W 2013 r. według danych Zakładu Ubezpieczeń Zdrowotnych, wystawiono 27,8 tys. zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z tytułu schizofrenii na łączną liczbę 608,8 tys. dni absencji chorobowej. W roku tym przeciętna absencja skumulowana (suma dni absencji w roku dla danej osoby) wyniosła ogółem 36,33 dnia. Rentę z tytułu niezdolności do pracy w 2013 r. w przebiegu schizofrenii pobierało 16 525 świadczeniobiorców. Ogółem, schizofrenia odpowiada za blisko 20 tys. lat utraconej produktywności w Polsce rocznie (oszacowanej metodą kapitału ludzkiego). Koszty pośrednie ponoszone przez polskie społeczeństwo z tytułu schizofrenii wahają się w zależności od przyjętego podejścia implementacyjnego od ok. 792 mln zł do ok. 1 960 mln zł rocznie (*IZWOZ 2015*).

### 1.2.8. Rokowanie

Badania obserwacyjne dotyczące rokowania w przebiegu schizofrenii wykazały, że długotrwałą remisję objawów (objawy co najwyżej łagodne i brak konieczności hospitalizacji przez co najmniej 2 lata) po leczeniu przeciwpsychotycznym uzyskano u 33% pacjentów, natomiast długotrwałą wysoką jakość życia oraz długotrwałą remisję w zakresie ogólnego funkcjonowania odpowiednio u 27% i 13% pacjentów. Średnio- i długoterminowe obserwacje kohortowe wykazały, że u około 20% chorych nastąpiło całkowite wyzdrowienie. Łącznie 40% chorych odzyskało dobry stopień funkcjonowania społecznego, a 16% wyzdrowiało w późniejszej fazie leczenia (Kiejna 2014). Wpływ różnych czynników na rokowanie pacjentów ze schizofrenią przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 3. Czynniki wpływające na rokowanie w schizofrenii (Krzystanek 2007)

Lepsze rokowanie	Gorsze rokowanie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia o późnym i nagłym początku</li> <li>• rozwój choroby w czasach dobrobytu ekonomicznego, rozwój choroby w krajach Trzeciego Świata</li> <li>• typ paranoidalny</li> <li>• brak objawów negatywnych schizofrenii</li> <li>• w rodzinie obecne zaburzenia nastroju, ale brak schizofrenii</li> <li>• niewielkie deficyty poznawcze</li> <li>• u osób z dobrym funkcjonowaniem w okresie przedchorobowym</li> <li>• u osób z rozpoznaniem osobowości z pogranicza (<i>borderline</i>)</li> <li>• wczesne rozpoczęcie leczenia</li> <li>• płeć żeńska</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wczesny początek choroby (&lt; 25 r.ż.)</li> <li>• u osób ze złym funkcjonowaniem w okresie przedchorobowym</li> <li>• u osób z nasilonymi objawami negatywnymi</li> <li>• współwystępowanie objawów obsesyjno-kompulsywnych</li> <li>• rodzinne obciążenie schizofrenią</li> <li>• nadużywanie środków psychoaktywnych</li> <li>• płeć męska</li> </ul>

1.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1.4. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii schizofrenii

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 roku zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych jest jednym z priorytetów zdrowotnych (MZ 21/09/2009), co jest istotne z punktu widzenia oceny dostępności do farmakoterapii w obecnych warunkach.

Według autorów rozdziału „Psychozy schizofreniczne” z podręcznika „Psychiatria” pod red. prof. Adama Bilikiewicza, farmakoterapia w schizofrenii ma charakter zasadniczy i prowadzona jest przy użyciu szeregu leków przeciwpsychotycznych (Wciórka 2002).

Obecnie preparaty neuroleptyków o przedłużonym uwalnianiu w postaci domięśniowej refundowane są w warunkach polskich w dwóch wskazaniach (MZ 23/04/2015):

- „Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” – preparaty Risperlept Consta®;
- „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” – preparaty ZypAdhera.

Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii profesor Marek Jarema wydał 31 stycznia 2012 r. „Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji”, w których zostało omówione stosowanie rysperydonu i olanzapiny. Zgodnie z cytowanym dokumentem, szczegółowe wskazania do stosowania rysperydonu o przedłużonym działaniu obejmują 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:*

1. *niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zaleconej 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);*
2. *stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza;*

3. dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie;
4. nie zgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to nie zalecane zmiany w przyjmowaniu leków” (LPIIG 2012).

Natomiast olanzapina o przedłużonym działaniu powinna być stosowana „u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Leczenie wymaga zapewnienia możliwości obserwacji chorego przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, ze względu na ryzyko (niskie – ok. 0,1% wstrzyknięć) wystąpienia tzw. zespołu poiniekcyjnego, który charakteryzuje się objawami przedawkowania leku tj. nadmiernego uspokojenia i/lub stanu spoczynkowego” (LPIIG 2012).

Szczegółowe informacje dotyczące zalecanego dawkowania rysperydonu i olanzapiny pochodzące z cytowanych Zaleceń zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zalecane dawkowanie olanzapiny i rysperydonu (LPIIG 2012).

Nazwa leku		Olanzapina o przedłużonym uwalnianiu	Rysperydon o przedłużonym działaniu
Zalecane dawki dzienne [mg]	min-max	210-405	25-50 co 2 tyg.
	I epizod	210-405	25-37,5 co 2 tyg.
Dawkowanie	dzienne	1 iniekcja raz na 2 (lub raz na 4 tygodnie)	podawanie doustne rysperydonu lub innego neuroleptyku przez pierwsze 3 tygodnie leczenia
	stopniowe	tak – zalecana wyższa dawka początkowa przez pierwsze dwa miesiące terapii	nie
Wskazania refundacyjne*		nawrót objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	nawrót objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego podczas terapii neuroleptykami
Wskazania szczególne		wyłącznie u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej	nd.
Przeciwwskazania	bezwzględne	nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą, jaskra z wąskim kątem przesączania	hiperprolaktynemia
	względne	zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, zmiany stęż. lipidów), BMI $\geq$ 25, sedacja	nd.
Szczególne wymagania monitorowania		Przez $\geq$ 3 godziny po iniekcji pacjent musi być obserwowany w placówce służby zdrowia, ze względu na ryzyko wystąpienia tzw. zespołu poiniekcyjnego	nd.

nd. nie dotyczy

\* - na podstawie Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r.



## 1.5. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Xeplion® 2015*, paliperydon jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem. W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Xeplion® można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperydonu lub rysperydonu (*ChPL Xeplion® 2015*). Odróżnia to paliperydon w postaci zawiesiny do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu od rysperydonu w takiej postaci, który wymaga w okresie wstępnym doustnej suplementacji (*ChPL Rispolept Consta® 2014*). Dodatkowo w przypadku wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować paliperydon bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji (*ChPL Xeplion® 2015*).

W warunkach polskich w przypadku obecnie refundowanych preparatów atypowych neuroleptyków w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu (rysperydon, olanzapina), wprowadzone jest ograniczenie do grupy chorych ze schizofrenią, u których doszło do nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego (*MZ 23/04/2015*). Ponadto w przypadku olanzapiny kryteria refundacyjne precyzują konieczność uzyskania wcześniejszej, odpowiedniej stabilizacji podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej (*MZ 23/04/2015*).

Wobec powyższego najbardziej odpowiednią populacją w przypadku palmitynianu paliperydonu wydaje się zawężenie wskazania rejestracyjnego do grupy, która obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Ograniczenie wskazania refundacyjnego umożliwi udostępnienie leku pacjentom najbardziej potrzebującym, którzy mogą też odnieść z jego stosowania największe korzyści bez ryzyka naruszania dyscypliny budżetowej przez zastosowania leku w zbyt szerokiej populacji.

Powyzsza definicja określa populację refundacyjną dla paliperydonu stosowanego w postaci domięśniowej i stanowi to populację docelową w raporcie. Taka definicja powinna zostać uwzględniona w szacowaniu wielkości populacji docelowej w analizie wpływu na system płatnika. Jednocześnie jest to zawężenie populacji mogącej otrzymywać formę „depot” leku zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, do grupy pacjentów z udokumentowanym, uporczywym brakiem współpracy w wywiadzie, prowadzącym do nawrotu objawów. Ponieważ ograniczenie to wynika w polskich warunkach ze

względów finansowych, aby nie zawężać dostępnych dowodów klinicznych, przeglądem systematycznym należy objąć dorosłych pacjentów ze schizofrenią, bez określania warunku wystąpienia nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

### 1.6. Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 1.7. Opis ocenianej interwencji – Xeplion® (palmitynian paliperydonu)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 marca 2015 roku (*ChPL Xeplion® 2015*).

Tabela 6. Opis Ocenianej interwencji - Xeplion® (palmitynian paliperydonu) (*ChPL Xeplion® 2015*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/11/672/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	4 marca 2011 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23 marca 2015 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne.	
Kod ATC	N05AX13.	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XEPLION®, 25 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; każda ampułkostrzykawka zawiera 39 mg palmitynianu paliperydonu stanowiącego równoważnik 25 mg paliperydonu;</li> <li>• XEPLION®, 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; każda ampułkostrzykawka zawiera 78 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 50 mg paliperydonu;</li> <li>• XEPLION®, 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; każda ampułko-strzykawka zawiera 117 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 75 mg paliperydonu;</li> <li>• XEPLION®, 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; każda ampułko-strzykawka zawiera 156 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 100 mg paliperydonu;</li> <li>• XEPLION®, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; każda ampułko-strzykawka zawiera 234 mg palmitynianu paliperydonu, stanowiącego równoważnik 150 mg paliperydonu.</li> </ul>	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> XEPLION zawiera mieszaninę racemiczną (+)- i (-)-paliperydonu.	

**Mechanizm działania**

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H1-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

**Właściwości farmakokinetyczne****Wchłanianie i dystrybucja**

Palmitynian paliperydonu jest estrem palmitynowym, prolekiem paliperydonu. Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, palmitynian paliperydonu po wstrzyknięciu domięśniowo rozpuszcza się powoli, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki stężenie paliperydonu w osoczu stopniowo wzrasta, osiągając wartość maksymalną średnio po 13 dniach (T<sub>max</sub>). Uwalnianie substancji czynnej rozpoczyna się w dniu 1. i trwa przez co najmniej 4 miesiące.

Po wstrzyknięciu domięśniowo pojedynczych dawek (25-150 mg) do mięśnia naramiennego zaobserwowano stężenie C<sub>max</sub> większe o ok. 28% w porównaniu do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Dwa początkowe wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego dawki 150 mg w dniu 1. i dawki 100 mg w dniu 8. ułatwiają szybkie uzyskanie stężeń terapeutycznych. Profil uwalniania i schemat dawkowania produktu leczniczego XEPLION umożliwia utrzymanie tych stężeń. Całkowita ekspozycja na paliperydon po podaniu produktu leczniczego XEPLION była proporcjonalna do dawki w zakresie 25-150 mg i mniejsza niż proporcjonalna do dawki pod względem C<sub>max</sub> dla dawek przekraczających 50 mg. Średnia proporcja stężenia maksymalnego do stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym w przypadku dawki 100 mg produktu leczniczego XEPLION wyniosła 1,8 po podaniu do mięśnia pośladkowego i 2,2 po podaniu do mięśnia naramiennego. Mediana pozornego okresu półtrwania paliperydonu po podaniu produktu leczniczego XEPLION® w dawce z zakresu 25-150 mg wynosiła od 25 do 49 dni.

Całkowita dostępność biologiczna palmitynianu paliperydonu po podaniu produktu leczniczego XEPLION® wynosi 100%.

Po podaniu palmitynianu paliperydonu enancjomery (+) i (-) paliperydonu przechodzą przemianę wzajemną, osiągając stosunek (+) do (-) wartości AUC wynoszący około 1,6-1,8.

Wiązanie mieszaniny racemicznej paliperydonu przez białka osocza wynosi 74%.

**Metabolizm i eliminacja**

Tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego 14C-paliperydonu 59% dawki było wydalane w postaci niezmięnionej z moczem, co oznacza, że paliperydon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Około 80% podanej dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w moczu, a 11% w kale. Zidentyfikowano *in vivo* cztery szlaki metaboliczne, z których żaden nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 6,5% dawki: dealkilację, hydroksylację, odwodornienie i odłączenie benzizoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* sugerowały, że w metabolizmie paliperydonu mogą uczestniczyć izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4, w badaniach *in vivo* nie uzyskano dowodów na to, że odgrywają one istotną rolę w metabolizmie paliperydonu. Analizy farmakokinetyki przeprowadzone w populacji wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu doustnym tego leku między osobami metabolizującymi substraty CYP2D6 w stopniu znacznym i niewielkim. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperidon jest substratem P-gp i w dużych stężeniach hamuje w nieznacznym stopniu P-gp. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane; brak danych *in vivo*.

#### **Porównanie iniekcji długodziałającego palmitynianu paliperidonu do doustnego paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu**

XEPLION® opracowano w taki sposób, że dostarcza paliperidon przez miesiąc, podczas gdy paliperidon doustny o przedłużonym uwalnianiu jest podawany codziennie. Początkowy schemat dawkowania produktu leczniczego XEPLION® (150 mg/100 mg do mięśnia naramiennego w dniu 1./dniu 8.) ma na celu szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia paliperidonu podczas rozpoczynania terapii bez dodatkowego stosowania leku doustnie.

Ogólnie, całkowite stężenia początkowe produktu leczniczego XEPLION® znajdują się w zakresie ekspozycji obserwowanym po podaniu doustnym dawki 6-12 mg paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie schematu początkowego dawkowania produktu leczniczego XEPLION® umożliwiło pacjentom zachowanie zakresu ekspozycji odpowiadającego doustnej dawce 6-12 mg paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu, nawet w dniach przed podaniem dawki (dzień 8. i dzień 36.). Z powodu różnic między średnimi profilami farmakokinetycznymi tych dwóch produktów leczniczych, należy zachować ostrożność podczas bezpośredniego porównywania ich właściwości farmakokinetycznych.

**Zaburzenia czynności wątroby:** Paliperidon nie jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę. Chociaż nie zbadano skutków stosowania produktu leczniczego XEPLION® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), którym podawano doustnie paliperidon, stężenia wolnego paliperidonu w osoczu były podobne do stężeń u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania paliperidonu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

**Zaburzenia czynności nerek:** Zbadano skutki podawania doustnego pojedynczej dawki paliperidonu wynoszącej 3 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z różną czynnością nerek. Eliminacja paliperidonu zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem szacunkowego klirensu kreatyniny. Całkowity klirens paliperidonu był zmniejszony o średnio 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl = 50 do < 80 ml/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (CrCl = 30 do < 50 ml/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (CrCl = 10 do < 30 ml/min), co odpowiada odpowiednio 1,5; 2,6 i 4,8-krotnemu średniemu wzrostowi ekspozycji (AUC<sub>inf</sub>) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie ograniczonej liczby obserwacji pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, u których stosowano XEPLION®, oraz symulacji farmakokinetycznych, zaleca się zmniejszenie dawki.

**Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie zaleca się dostosowywania dawki wyłącznie ze względu na wiek. Dostosowanie dawki może być jednak wymagane z powodu związanego z wiekiem obniżenia klirensu kreatyniny.

**Masa ciała:** Badania farmakokinetyki palmitynianu paliperidonu wykazały nieznacznie niższe stężenia paliperidonu w osoczu (10-20%) u pacjentów z nadwagą lub otyłych w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała.

**Rasa:** Analiza farmakokinetyki w populacji danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperidonu nie ujawniła zależnej od rasy różnicy w farmakokinetyce paliperidonu po podaniu produktu leczniczego XEPLION®.

**Płeć:** Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

**Palenie tytoniu:** Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperidon nie jest substratem dla izoenzymu CYP1A2; palenie tytoniu nie powinno mieć zatem wpływu na farmakokinetykę paliperidonu. Analiza farmakokinetyki w populacji na podstawie danych z badań dotyczących doustnego przyjmowania paliperidonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperidon u osób palących w porównaniu do osób niepalących. Jednak jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne. Nie oceniono wpływu palenia tytoniu na działanie produktu leczniczego XEPLION®.

<p><b>Wskazania</b></p>	<p>Produkt leczniczy XEPLION® jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem.</p> <p>U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperidon 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.</p>								
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <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. Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanych 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. 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><b>Zamiana z doustnego paliperidonu lub rysperydonu:</b> W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym XEPLION® można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. Stosowanie produktu leczniczego XEPLION® należy rozpocząć, jak opisano powyżej na początku punktu.</p> <p><b>Zamiana z rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu:</b> Przesuwając 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.), opisany powyżej. Pacjenci, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu, mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperidon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego comiesięcznymi dawkami produktu leczniczego XEPLION, zgodnie z przeliczeniem zamieszczonym w poniższej tabeli.</p> <p><i>Tabela 7. Dawki rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego XEPLION, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperidon w stanie stacjonarnym.</i></p> <table border="1" data-bbox="692 1066 1469 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="696 1069 1144 1157">Poprzednia dawka rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu</th> <th data-bbox="1144 1069 1464 1157">Produkt leczniczy XEPLION®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="696 1157 1144 1220">25 mg co 2 tygodnie</td> <td data-bbox="1144 1157 1464 1220">50 mg co miesiąc</td> </tr> <tr> <td data-bbox="696 1220 1144 1284">37,5 mg co 2 tygodnie</td> <td data-bbox="1144 1220 1464 1284">75 mg co miesiąc</td> </tr> <tr> <td data-bbox="696 1284 1144 1337">50 mg co 2 tygodnie</td> <td data-bbox="1144 1284 1464 1337">100 mg co miesiąc</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leki przeciwpsychotyczne należy odstawiać zgodnie z odpowiednimi informacjami dotyczącymi przepisywania produktu. Przerwijając stosowanie</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								



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).

#### **Pominięte dawki**

**Unikanie pominięć dawek:** 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.

Jeśli opuszczono ustalony termin drugiego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION® (dzień 8. ± 4 dni), zalecane ponowne rozpoczęcie dawkowania zależy od tego, ile czasu upłynęło od pierwszego wstrzyknięcia.

**Pominięcie drugiej dawki początkowej (< 4 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia):** Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 4 tygodnie, pacjentowi należy jak najszybciej podać drugą dawkę 100 mg do mięśnia naramiennego. Po 5 tygodniach od pierwszego wstrzyknięcia (niezależnie od terminu drugiego wstrzyknięcia) pacjentowi należy podać trzecią dawkę produktu leczniczego XEPLION®, wynoszącą 75 mg, do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Następnie należy przestrzegać zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

**Pominięcie drugiej dawki początkowej (4-7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia):** Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION® upłynęło od 4 do 7 tygodni, należy wznowić dawkowanie, rozpoczynając od dwóch wstrzyknięć po 100 mg w następujący sposób:

1. wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego najszybciej, jak to możliwe,
2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego tydzień później,
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

**Pominięcie drugiej dawki początkowej (> 7 tygodni od pierwszego wstrzyknięcia):** Jeśli od pierwszego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION® upłynęło ponad 7 tygodni, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego XEPLION®.

**Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (od 1 miesiąca do 6 tygodni):** Po rozpoczęciu leczenia zaleca się comiesięczny cykl stosowania produktu leczniczego XEPLION®. Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło mniej niż 6 tygodni, należy możliwie jak najszybciej podać ustaloną poprzednio dawkę stabilizującą. Następnie podawać dawkę w miesięcznych odstępach.

**Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (> 6 tygodni do 6 miesięcy):** Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION® upłynęło więcej niż 6 tygodni, zalecenia są następujące:

- u pacjentów stabilnych po dawce od 25 do 100 mg:
  1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego takiej samej dawki, na jakiej poprzednio utrzymywał się stabilny stan pacjenta,
  2. kolejne wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego (takiej samej dawki) tydzień później (dzień 8.)
  3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.
- u pacjentów stabilnych po dawce 150 mg:

1. możliwie jak najszybsze wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego
2. kolejne wstrzyknięcie dawki 100 mg do mięśnia naramiennego tydzień później (dzień 8.)
3. wznowienie zwykłego comiesięcznego cyklu wstrzyknięć do mięśnia naramiennego lub pośladkowego dawki od 25 mg do 150 mg ustalonej na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności.

**Pominięcie comiesięcznej dawki podtrzymującej (> 6 miesięcy):** Jeśli od ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego XEPLION® upłynęło ponad 6 miesięcy, należy rozpocząć dawkowanie zgodnie z zamieszczonym powyżej opisem zalecanego rozpoczęcia dawkowania produktu leczniczego XEPLION®.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

**Pacjenci w podeszłym wieku:** 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. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być upośledzona, konieczne może być dostosowanie dawki (zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz poniżej).

**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  $\geq 50$  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).

**Zaburzenia czynności wątroby:** Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperidonu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperidonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów.

**Inne grupy szczególne:** Nie ma zaleceń dotyczących dostosowywania dawki produktu leczniczego XEPLION® ze względu na płeć, rasę czy palenie tytoniu.

**Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego XEPLION® u dzieci w wieku  $< 18$  lat. Brak dostępnych danych.

#### **Sposób podawania**

XEPLION® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Należy go wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik personelu medycznego. Dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy jej podawać w podzielonych wstrzyknięciach. Dawki nie wolno podawać dożylnie ani podskórnie.

Dawki początkowe w dniach 1. i 8. należy podawać do mięśnia naramiennego w celu szybkiego uzyskania stężenia terapeutycznego. Po podaniu drugiej dawki comiesięczne dawki podtrzymujące można podawać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia, jeśli pacjent źle znosi związany z tym dyskomfort, należy rozważyć zamianę z wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego na wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego, i odwrotnie. Zaleca się także zmiany strony lewej i prawej (patrz poniżej).

W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania produktu leczniczego XEPLION® do stosowania patrz Ulotka dla Pacjenta (Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników ochrony zdrowia).

	<p><b>Wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego:</b> Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć początkowych i podtrzymujących produktu leczniczego XEPLION® do mięśnia naramiennego zależy od masy ciała pacjenta. Dla osób o masie ciała <math>\geq 90</math> kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Dla osób o masie ciała <math>&lt; 90</math> kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1 cal, 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni naramiennych.</p> <p>Wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego: Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć podtrzymujących produktu leczniczego XEPLION® do mięśnia pośladkowego wynosi 1½ cala, 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Wstrzyknięcia należy wykonać w górnej zewnętrznej ćwiartce mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia należy wykonywać naprzemiennie do obu mięśni pośladkowych.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><b>Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym:</b> Produktu leczniczego XEPLION® nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.</p> <p><b>Odstęp QT:</b> Należy zachować ostrożność, gdy paliperidon 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><b>Złośliwy zespół neuroleptyczny:</b> Podczas przyjmowania paliperidonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS — <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i>), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperidonu.</p> <p><b>Późne dyskinezy:</b> Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimo-wolnymi, głównie języka i (lub) twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperidonu.</p> <p><b>Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza:</b> Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych w tym produktu leczniczego XEPLION® stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math> pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego XEPLION® przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math>) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego XEPLION® i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy.</p> <p><b>Hiperglikemia i cukrzyca:</b> Podczas leczenia paliperidonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniej zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Związek z kwasem ketonową był zgłaszany bardzo rzadko, a ze śpiączką cukrzycową rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym XEPLION®, 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.</p> <p><b>Zwiększenie masy ciała:</b> Podczas stosowania produktu XEPLION® zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.</p>

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

**Hipotonia ortostatyczna:** Ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne paliperydon może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną. Na podstawie zebranych danych pochodzących z trzech sześciotygodniowych, kontrolowanych placebo badań z użyciem podawanych doustnie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w ustalonej dawce (3, 6, 9 i 12 mg) stwierdzono niedociśnienie ortostacyjne u 2,5% badanych przyjmujących doustnie paliperydon i 0,8% badanych przyjmujących placebo. XEPLION® należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

**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®. Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

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

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

**Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego:** Lekarz przepisujący 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. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się dezorientacją, splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

**Priapizm:** Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (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:** Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu XEPLION® pacjentom, którzy mogą

	<p>znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub odwodnionych.</p> <p><b>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa:</b> Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. <i>venous thromboembolism</i>, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym XEPLION® należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.</p> <p><b>Działanie przeciwwymiotne:</b> W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperidonu 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.</p> <p><b>Sposób podawania:</b> Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego XEPLION® do naczynia krwionośnego.</p> <p><b>Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki:</b> U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne, takie jak XEPLION®, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrome</i>, IFIS). Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu leków o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.</p>
<p><b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b></p>	<p><b>Ciąża:</b> Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperidonu podczas ciąży. Podawany domięśniowo palmitynian paliperidonu i podawany doustnie paliperidon nie wywoływały wad rozwojowych w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na rozród. Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym paliperidonu) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu leczniczego XEPLION® nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli jest to konieczne.</p> <p><b>Karmienie piersią:</b> Paliperidon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Produkt XEPLION nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.</p> <p><b>Płodność:</b> W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.</p>
<p><b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p>	<p>Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania produktu leczniczego XEPLION® wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi oścień QT, np. lekami przeciwarytmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopyramid) oraz lekami przeciwarytmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), a także niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także przeciwmalarycznymi (np. meflokina). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.</p> <p><b>Możliwość wpływu produktu leczniczego XEPLION® na inne leki:</b> Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych paliperidonu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P-450.</p> <p>Biorąc pod uwagę zasadniczy wpływ paliperidonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność, stosując XEPLION® w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami lub alkoholem. Paliperidon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie leków wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu le-</p>

	<p>ków.</p> <p>Z powodu możliwości wywoływania hipotonii ortostatycznej, można zaobserwować efekt addytywny w przypadku stosowania produktu leczniczego XEPLION® wraz z innymi produktami leczniczymi o takim samym potencjale, np. innymi lekami przeciwpsychotycznymi lub lekami trójpierścieniowymi.</p> <p>Zaleca się ostrożność, jeśli paliperidon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy, np.: fenotiazynami lub butyrofenonami, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadolem, meflokiną itd.</p> <p>Jednoczesne doustne podawanie tabletek paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym (12 mg/dobę) wraz z tabletkami diwalproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego XEPLION® i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.</p> <p><b>Możliwość wpływu innych leków na XEPLION®:</b> Badania <i>in vitro</i> wykazały, że w metabolizmie paliperidonu w minimalnym stopniu mogą uczestniczyć enzymy CYP2D6 i CYP3A4, nie ma jednak wyników badań <i>in vitro</i> ani <i>in vivo</i> wskazujących, że te izoenzymy odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie paliperidonu. Jednoczesne podawanie doustne paliperidonu z paroksetyną, silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperidonu.</p> <p>Jednoczesne podawanie doustnego paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wraz z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie średniej wartości <math>C_{max}</math> w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC paliperidonu o około 37%. Jest to w znacznym stopniu spowodowane zwiększeniem o 35% klirensu nerkowego paliperidonu, prawdopodobnie w wyniku pobudzenia przez karbamazepinę aktywności glikoproteiny P (P-gp) znajdującej się w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalonej z moczem w postaci niezmienionej sugeruje niewielki wpływ na metabolizm zależny od enzymów CYP lub dostępność biologiczną paliperidonu w przypadku skojarzonego stosowania z karbamazepiną. Większe spadki stężenia paliperidonu w osoczu mogą nastąpić po większych dawkach karbamazepiny. Rozpoczynając stosowanie karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego XEPLION® należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć. I odwrotnie, w przypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego XEPLION® należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć.</p> <p>Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperidonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (12 mg) wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz dziennie) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości <math>C_{max}</math> i AUC paliperidonu, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego wchłaniania po podaniu doustnym. Ponieważ nie zaobserwowano wpływu na klirens ogólnoustrojowy, nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji między diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego XEPLION® podawanego domięśniowo. Nie zbadano tej interakcji w przypadku stosowania produktu leczniczego XEPLION®.</p> <p><b>Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego XEPLION® z rysperydonem:</b> Rysperydon podawany doustnie lub domięśniowo będzie w różnym stopniu metabolizowany do paliperidonu. Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego rysperydonu lub paliperidonu z produktem leczniczym XEPLION®.</p>
<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p>	<p>Paliperidon może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami takimi jak sedacja, sennaść, omdlenia, niewyraźne widzenie. Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego XEPLION®.</p>
<p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>

### 1.7.1. Podsumowanie

Paliperydon posiada kilka dodatkowych zalet w porównaniu z innymi dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji:

- Paliperydon o przedłużonym działaniu jest podawany co miesiąc co pozwala na skuteczne leczenie psychozy w przypadku braku współpracy pacjenta. Redukcja liczby wstrzyknięć wpływa na zmniejszenie wizyt w ambulatorium o 50%. Rzadsze stosowanie ogranicza możliwość pominięcia dawek, co minimalizuje ryzyko zaostrzenia choroby. Stałe podawanie leku raz w miesiącu może być skutecznym sposobem na wydłużanie okresu remisji co może prowadzić do pełnej integracji społecznej, zmniejszania się poziomu niepełnosprawności, zachowania lub powrotu do pracy, zmniejszenia ryzyka samobójstw.
- Podanie leku Xeplion® nie wymaga kilkugodzinnej obserwacji tuż po podaniu ani wielotygodniowej suplementacji lekami doustnymi, co jest szczególnie ważne na początkowym etapie leczenia, gdzie istotna część pacjentów chorych na schizofrenię prezentuje problemy w zakresie współpracy w ciągu pierwszych 4-6 tygodni leczenia (*Pawelczak 2014*).
- W przeciwieństwie do rysperydonu paliperydon wykazuje większą stabilność w wiązaniu z receptorami dopaminowymi mózgu, co z jednej strony prowadzi do zwiększonej skuteczności przeciwpsychotycznej, a z drugiej do zmniejszenia występowania działań niepożądanych takich jak hiperprolaktynemia i objawy pozapiramidowe. Dzięki temu paliperydon ma lepszy wpływ na zdolności poznawcze kluczowe w leczeniu schizofrenii.
- Formulacja preparatu Xeplion®, zawiesina wodna nanokryształów palmitynianu paliperydonu, umożliwiła szybkie pojawianie się leku we krwi oraz długotrwałe uwalnianie leku z miejsca podania – nawet przez kilka miesięcy po iniekcji. Istotne stężenia paliperydonu we krwi pojawiają się już w pierwszym dniu po iniekcji. Uwalnianie leku z miejsca wstrzyknięcia trwa do 4 miesięcy, a stężenie maksymalne notuje się ok. 12. dnia od podania. Cechy te odróżniają w sposób krytyczny paliperydon LAI od rysperydonu LAI. Dla preparatu Rispolept Consta® typowa jest początkowo powolna, a następnie dość gwałtowna erozja polimeru, w którym podawany jest rysperydon. Oznacza to konieczność oczekiwania na terapeutyczne stężenie rysperydonu przez kilka tygodni oraz brak możliwości powolnego uwalniania leku przez dłuższy czas, a w konsekwencji częstsze iniekcje. Szybkie działanie paliperydonu o przedłużonym działaniu, bez konieczności suplementacji

doustnej, pozwala na uzyskanie szybszej stabilizacji klinicznej i wcześniejsze zakończenie hospitalizacji oraz powrót pacjenta do leczenia w warunkach domowych.

- Stosowanie paliperydonu ogranicza znacząco, typową dla rysperydonu, zmienność populacyjną w zakresie metabolizmu wątrobowego, okresu biologicznego półtrwania i ryzyka interakcji lekowych. Ponadto paliperydon metabolizowany jest w dużo mniejszym stopniu – ponad 60% leku wydalone jest w postaci niezmienionej. Paliperydon jest lekiem o potwierdzonym, niskim ryzyku interakcji lekowych zależnych od cytochromu P-450.
- Oceniana technologia ma dodatkową zaletę w postaci możliwości dostosowania dawki z szerokiego zakresu od (50 mg do 150 mg) do aktualnych potrzeb i indywidualnych cech chorego. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego za pomocą małej igły, przy niskiej objętości pojedynczego zastrzyku pozwalają uzyskać stężenia leku większe o ok. 30% od stężeń po podaniu do mięśnia pośladkowego. Różnica ta jest wykorzystywana w praktyce w celu szybszego osiągnięcia stężeń terapeutycznych paliperydonu i szybszego ustabilizowania stężenia leku we krwi a dodatkowo poprawia komfort chorego związany z podaniem iniekcji. Z punktu widzenia praktycznego paliperydon jest dostarczany w gotowych do użycia strzykawkach bez konieczności rozcieńczania przed podaniem oraz nie wymaga przechowywania w lodówce co dodatkowo ułatwia proces inicjacji terapii oraz ogranicza ryzyko błędu ludzkiego i spowodowanych tym strat produktu

### 1.7.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać produktu leczniczego Xeplion®, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r., nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 23/04/2015).



## 1.8. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania paliperidonu w terapii schizofrenii

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania paliperidonu długodziałającego w iniekcji domięśniowej w terapii schizofrenii, odnalezione w wyniku przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych. W celu odnalezienia najbardziej adekwatnych publikacji poszukiwano również informacji dotyczących zastosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, do których należy paliperidon. Informacje te odnaleziono w wytycznych i zaleceniach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego oraz na stronach:

- *American Psychiatric Association;*
- *British Association for Psychopharmacology;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Canadian Psychiatric Association;*
- *Ministry of Health Singapore;*
- *National Institute for Health and Care Excellence;*
- *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists;*
- *Royal College of Psychiatrists;*
- *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT);*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network;*
- *Sussex Partnership;*
- *Texas Medication Algorithm Project;*
- *World Federation of Societies of Biological Psychiatry.*

Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii wydane w czerwcu 2006 r. przez **Polskie Towarzystwo Psychiatryczne** definiują leczenie podtrzymujące jako kontynuację leczenia przeciwpsychotycznego prowadzonego w okresie ostrych zaburzeń psychotycznych. Zasadniczymi celami leczenia podtrzymującego są:

- zmniejszenie ryzyka nawrotu;
- optymalizacja jakości życia;
- przywrócenie dawnego poziomu funkcjonowania psychologicznego;
- optymalizacja funkcjonowania i reintegracja społeczna.

Terapia ta realizowana jest w oparciu o systematycznie prowadzone monitorowanie stanu pacjenta – wizyty kontrolne powinny się odbywać nie rzadziej niż co miesiąc, a przy stabilnym stanie chorego

najrzadziej co 2-3 miesiące. W leczeniu podtrzymującym zaleca się stosowanie tego samego leku, który stosowano w fazie ostrej leczenia a przez okres pierwszych 6 miesięcy stosuje się lek ten w tej samej dawce. Doboru minimalnej skutecznej dawki leku przeciwpsychotycznego należy dokonywać indywidualnie, w zależności od m.in.: stanu pacjenta. Okres leczenia podtrzymującego powinien wynosić:

- po I epizodzie co najmniej 1-2 lata;
- po przebytych 2 lub więcej epizodach, co najmniej 5 lat, często zachodzi konieczność przedłużania tego okresu.

U chorych z zachowaniami agresywnymi lub samobójczymi nie zaleca się odstawiania leczenia podtrzymującego. Zmiana leku jest rzadko zalecana w trakcie trwania leczenia podtrzymującego i należy ją rozważyć w przypadku wystąpienia powikłań, nieakceptowanych przez pacjenta działań niepożądanych, pojawienia się lub nasilenia objawów pozytywnych, znacznego nasilenia objawów negatywnych, braku współpracy ze strony pacjenta.

Eksperti podkreślają, iż brak czy niedostateczna dyscyplina przyjmowania leków przeciwpsychotycznych stanowi zasadniczą przyczynę niepowodzenia leczenia podtrzymującego i w rezultacie – nawrotów zaburzeń psychotycznych. Dotyczy to zarówno leków przeciwpsychotycznych klasycznych jak i II generacji (LPIIG), przy czym jak zauważają autorzy, chorzy chętniej współpracują przy przyjmowaniu LPIIG. Zwiększenie dyscypliny przyjmowania leków można osiągnąć m.in.: poprzez zastosowanie leków, których działania niepożądane i ich nasilenie są nieznaczne, właściwą psychoedukację, monitorowanie programu leczenia czy poprawę wglądu w chorobę. W przypadku, gdy powyższe działania zawiodą, zdaniem ekspertów wskazane staje się zastosowanie leków w formie „depot”, których zalecane jest uwolnienie chorego od konieczności codziennego przyjmowania leków przeciwpsychotycznych. Leki „depot” stosuje się częściej w leczeniu podtrzymującym lub leczeniu nawrotów schizofrenii niż u chorych z I epizodem schizofrenii. U chorych tych leki o przedłużonym działaniu zalecane są w sytuacji braku współpracy chorego, lub gdy chorzy nie reagują na leki przeciwpsychotyczne II generacji a reagują na lek klasyczny (*PTP 2006*).

W stanowisku **Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpshychotycznych II Generacji** powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (maj 2004) podkreślono, że obowiązujące zasady refundowania leków przeciwpsychotycznych II generacji w znacznej mierze ograniczają dostęp do nich tym chorym, którzy mogliby odnieść największe korzyści z ich stosowania – chorym młodym, z pierwszym epizodem schizofrenii. Ponadto eksperci podkreślają, że traktowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji jako jednorodnej grupy jest nieuzasadnione a leki te różnią się

profilem działania farmakologicznego, tolerancją i skutecznością. Różnice te uzasadniają konieczność dostępności wszystkich leków z tej grupy dla chorych z zaburzeniami psychicznymi (*PGR LPIIG 2004*).

Wytyczne kliniczne **American Psychiatric Association** z 2004 r. wskazują, że długodziałające leki przeciwpsychotyczne można stosować u pacjentów z powtarzającymi się nawrotami choroby spowodowanymi niestosowaniem się do zaleceń lekarza, jak również u osób, które preferują ten sposób podawania leków. W przypadku niektórych pacjentów leki o dłuższym okresie eliminacji z organizmu lub długodziałające leki w postaci iniekcji są opcjami terapeutycznymi, które mogą poprawić adherencję pacjenta do leczenia lub ograniczyć jej brak. Według autorów wytycznych, warty jest podkreślenia faktu, iż okresy półtrwania doustnych leków przeciwpsychotycznych znacząco się różnią. U pacjentów, którzy często zapominają o przyjmowaniu kolejnych dawek leków lub którzy nieregularnie nie stosują się do zaleceń lekarza, mogą być stosowane leki długodziałające, o spowolnionym metabolizowaniu. Eksperti wskazują także sposoby wprowadzania leków przeciwpsychotycznych o długim działaniu do leczenia pacjentów ze schizofrenią. Jeśli występują wskazania do zastosowania leku o przedłużonym uwalnianiu, forma doustna tego samego leku (np. flufenazyna, haloperidol, rysperydon) staje się logicznym wyborem leczenia inicjującego podczas fazy ostrej choroby. Przejście z formy doustnej na formę o przedłużonym uwalnianiu podawaną w iniekcji może wystąpić podczas ostrej fazy choroby, jednakże leki o przedłużonym uwalnianiu nie są zazwyczaj przepisywane jako leczenie ostrych epizodów psychicznych, ponieważ leczenie przy ich pomocy może trwać miesiące w celu osiągnięcia stabilnego stanu pacjenta, ponadto są eliminowane z organizmu bardzo powoli. Wiąże się to z małą kontrolą lekarza nad ilością leku obecną w organizmie pacjenta i sprawia trudności z dostosowaniem dawki i kontrolą działań niepożądanych oraz efektu terapeutycznego. Istnieją jednak okoliczności, w których leki o przedłużonym uwalnianiu zalecane są w ostrych fazach choroby. Przykładowo w sytuacji, gdy pacjent doświadcza zaostrzenia objawów psychicznych podczas przyjmowania leków o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji, korzystna może być kontynuacja leczenia z tymczasową suplementacją doustną (*APA 2004*).

W wydanym w 2009 uzupełnieniu tych rekomendacji eksperci podkreślają znaczenie paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu (ER, z ang. *extended-release*), dla którego wykazano większą skuteczność w porównaniu z placebo (zauważono jednak, że w momencie publikacji wytycznych nie znane są wyniki porównania paliperidonu ER z rysperydonem) (*APA 2009*).

Zgodnie z wytycznymi **British Association for Psychopharmacology** rozpoznanie schizofrenii wymaga stosowania ciągłej terapii podtrzymującej lekami przeciwpsychotycznymi w zalecanych dawkach.

Podczas kontynuacji leczenia ich wybór powinien być oparty na zaleceniach dotyczących leczenia pierwszego epizodu choroby i dodatkowo uwzględniać następujące czynniki:

- wcześniejszą odpowiedź na leczenie;
- występujące wcześniej działania niepożądane;
- stopień przestrzegania zaleceń lekarskich;
- obecność chorób współistniejących;
- długoterminowy plan leczenia.

Każdy z przepisanych leków przeciwpsychotycznych należy traktować jako indywidualną próbę a przed zmianą leku należy zoptymalizować leczenie oraz podjąć próby odnoszące się do dawki, czasu terapii oraz stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich. Podczas podejmowania decyzji o zmianie leku należy uwzględnić ryzyko destabilizacji choroby oraz prowokacji wystąpienia działań niepożądanych, a także rozważyć czasowe podawanie dwóch leków jednocześnie (jednoczesne zmniejszanie dawki starego leku i zwiększanie dawki leku nowego). W trakcie zmniejszania dawki należy zachować ostrożność, gdyż może to prowadzić do nawrotu choroby. Preparaty w formie „depot” powinny być podawane w przypadku gdy monitorowanie leczenia jest priorytetem w planie leczenia lub jeśli pacjent wyraża chęć bycia leczonym w ten sposób. Autorzy rekomendacji zwracają także uwagę na problem niskiego stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich wśród pacjentów ze schizofrenią, wymieniając różne sposoby jego zwiększania:

- jeśli to możliwe należy zaoferować pacjentowi wybór leku przeciwpsychotycznego, opierając się na powodowanych przez nie działaniach niepożądanych, ryzyku interakcji lekowych czy wcześniejszej historii leczenia chorego a także (jeśli to możliwe) lekarz powinien popierać wybór terapii dokonany przez pacjenta;
- należy uprościć schemat dawkowania leku np. poprzez ograniczenie ilości przyjmowanych tabletek czy też różnych pór dnia, o których pacjent miał je zażywać;
- należy rozważyć stosowanie metod kontroli stopnia przestrzegania zaleceń (wywiadów lekarskich) czy metod sprawdzania stosunku pacjenta do terapii (za pomocą zwalidowanych skal) a w przypadku pacjentów po nawrocie choroby spowodowanym nieprzestrzeganiem zaleceń także bardziej bezpośrednich metod kontroli tj. liczników tabletek (*pill counts*) czy oznaczania poziomu leku w osoczu;
- należy rozważyć zastosowanie leków typu „depot”/w długodziałającej iniekcji, jeśli są one preferowane przez pacjenta, wcześniejsze nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich prowadziło do częstych nawrotów schizofrenii lub uniknięcie niestosowania się do przepisanej terapii jest priorytetem klinicznym (*Barnes 2011*).

Eksperti **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** w raporcie *Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia* z 2011 roku opisują leki przeciwpsychotyczne II generacji dostępne w tym czasie na rynku kanadyjskim (arypiprazol, asenapina, kłozapina, olanzapina i olanzapina o przedłużonym działaniu, iloperydon, paliperydon doustny i paliperydon w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu, kwetiapina, rysperydon i rysperydon o przedłużonym działaniu, zyprazydon). Ponadto w raporcie zawarto informacje na temat zalecanych i niezalecanych skojarzeń LPIIG, które podsumowano poniżej:

- nie zaleca się stosowania skojarzeń LP opartych na kłozapinie u pacjentów z schizofrenią z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie standardowymi dawkami kłozapiny w monoterapii;
- nie zaleca się stosowania skojarzeń LPIIG nieopartych na kłozapinie u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie standardowymi dawkami LPIIG;
- zaleca się stosowanie kłozapiny w standardowej dawce zamiast wysokich dawek innych LPIIG u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie standardowymi dawkami LPIIG;
- nie zaleca się stosowania wysokich dawek LPIIG (nie kłozapiny) zamiast dawek standardowych u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie standardowymi dawkami LPIIG (CADTH 2011).

Podobnie wytyczne **Canadian Psychiatric Association**, wydane w 2005 roku, odnoszą się do dostępnych w tym czasie leków przeciwpsychotycznych II generacji: kłozapiny, olanzapiny, kwetiapiny i rysperydonu. Eksperti stwierdzają, iż leki te w dużym stopniu wypierają z użycia w pierwszej linii leczenia typowe leki przeciwpsychotyczne, ponieważ charakteryzują się szerszym spektrum działania i przewagą w leczeniu objawów negatywnych oraz zaburzeń poznawczych. Zalecane jest rozważenie stosowania leków przeciwpsychotycznych o długim działaniu w postaci iniekcji u pacjentów wykazujących niski stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (CPA 2005). Z kolei w zaleceniach wydanych w 2007 roku wspólnie z *Schizophrenia Society of Canada* podkreślono, że wybór leczenia przeciwpsychotycznego jest kluczowy w czasie tworzenia programu leczenia pacjenta i powinien być dokonany przy jego udziale, uwzględniając jego wcześniejszą historię leczenia czy preferencje. Dodatkowo, stosowanie leków przeciwpsychotycznych o długim działaniu w postaci iniekcji powinno być również rozważone u osób, które nie stosują się do zaleceń lekarskich lub mają trudności z przyjmowaniem leków w postaci tabletek (CPA 2007).

**Minister Zdrowia Singapuru** wydał w 2011 roku zalecenia dotyczące praktyki klinicznej w schizofrenii, według których długodziałające leki przeciwpsychotyczne typu „depot” mogą być rozważone u chorych, którzy mają problemy z przestrzeganiem zaleceń lekarskich lub którzy preferują

tego typu terapię. Leki te nie powinny być stosowane w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii ze względu na długi czas osiągnięcia przez nie stanu stabilnego. Stosowanie skojarzeń leków przeciwpsychotycznych nie jest rekomendowane z wyjątkiem etapów przejściowych podczas zmiany obecnie stosowanego leku przeciwpsychotycznego na inny lub kiedy stosowana jest suplementacja kłozapiną (Verma 2011).

Wytyczne brytyjskiego **National Institute for Health and Care Excellence** z 2014 roku zalecają podawanie chorym z pierwszym epizodem psychozy doustnych leków przeciwpsychotycznych i wdrożenie opieki psychologicznej. Wyboru leczenia przeciwpsychotycznego powinien dokonywać lekarz wspólnie z pacjentem. Początkowo zaleca się stosowanie wybranego leku w najniższej dopuszczalnej dawce i jej stopniowe zwiększanie do poziomu określonego w charakterystyce produktu leczniczego. Optymalna dawka powinna zostać osiągnięta w ciągu 4-6 tygodni. Zwiększanie dawki leku poza ten poziom powinno odbywać się ostrożnie, z uwzględnieniem korzyści i strat. Eksperti nie zalecają natomiast stosowania leków przeciwpsychotycznych w skojarzeniu, z wyjątkiem krótkich okresów (np. podczas zmiany leczenia). W przypadku pacjentów z zaostrzeniem choroby lub jej nawrotem również zaleca się zastosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych oraz interwencji psychologicznej. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych typu „depot”/długodziałających w postaci iniekcji może być rozważone u osób z psychozą lub schizofrenią, które preferują tego typu leczenie po wystąpieniu ostrego epizodu choroby lub które unikają przestrzegania zaleceń lekarskich. Podczas wprowadzenia tego typu leczenia należy, podobnie jak w przypadku leków stosowanych doustnie, rozpocząć podawanie od niskich dawek (NICE 2014). W zaktualizowanych w 2015 roku wytycznych zmieniono zalecenia odnoszące się do osób, które nie odpowiadają na leczenie (tj. osób, których stan nie poprawia się pomimo następującego po sobie zastosowania przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych w adekwatnej dawce, w tym przynajmniej jednego LPIIG nie-kłozapinowego). U pacjentów tych rekomendowane jest stosowanie kłozapiny (NICE 2015). Ponadto w komentarzu eksperta NICE do badania *ACLAIMS* (McEvoy 2014; badanie RCT z podwójnym zaślepieniem włączające chorych ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi) porównującego skuteczność LPIIG długo-działających w postaci iniekcji paliperidonu i haloperidolu, stwierdzono iż charakteryzują się one porównywalną skutecznością i podobnym odsetkiem chorych przerywających leczenie z jakiegokolwiek powodu (70,7% i 68,7%) Różnią się one jednak profilem działań niepożądanych (paliperidon powodował u chorych zwiększanie masy ciała i wzrost stężenia prolaktyny w osoczu, natomiast stosowanie haloperidolu związane było z koniecznością stosowania dodatkowego leczenia przeciw aktyzji i parkinsonizmowi). Podkreślono również, że leczenie schizofrenii powinno być zindywidualizowane, tak by poprawiać stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (NICE 2014a).

Z kolei zalecenia *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* podkreślają, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stanowią podstawę terapii schizofrenii w krajach rozwiniętych. Leki z tej grupy, podawane doustnie (rysperydon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd i aripiprazol) powinny być przepisywane zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia pierwszego epizodu psychozy. Dawka początkowa powinna być niska i wzrastać stopniowo, jeśli odpowiedź na leczenie jest zbyt powolna lub nieadekwatna. Pacjentom, którzy przyjmowali dotychczas leki przeciwpsychotyczne typowe i u których nadal występują objawy pozytywne lub negatywne lub działania niepożądane można zaproponować zmianę leczenia na leki przeciwpsychotyczne atypowe. Leki typu „depot” powinny być zarezerwowane dla dwóch grup pacjentów:

- pacjentów, którzy dobrowolnie chcą poddać się tego typu leczeniu;
- pacjentów, którzy pomimo interwencji psychologicznych nie osiągają pożądanego stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich, u których sytuacja ta powtarza się, z częstymi nawrotami choroby (RANZCP 2005).

Ponadto eksperci tego stowarzyszenia wyszczególnili rodzaje terapii stosowane na poszczególnych etapach choroby, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Leczenie rekomendowane przez Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists w zależności od fazy choroby (RANZCP 2005).

Etap choroby	Stosowane leczenie farmakologiczne
<p>choroba prepsychotyczna lub prodromalna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwpsychotyczne nie powinny być przepisywane, aż do momentu wystąpienia przynajmniej przez 1 tydzień ewidentnych objawów psychotycznych;</li> <li>• wyjątek stanowią sytuacje, w których krótkie lub łagodne objawy pozytywne są bezpośrednio związane z ryzykiem samookaleczenia lub agresji</li> </ul>	<p><b>Pierwszy epizod psychozy nieafektywnej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 24-48h obserwacja bez zastosowania leków przeciwpsychotycznych (można zastosować beznodiazepiny w przypadku niepokoju lub zaburzeń snu)</li> <li>2. Rozpoczęcie podawania leków przeciwpsychotycznych atypowych w niskiej dawce – w ciągu 7 dni należy zwiększyć dawkę do docelowej dawki początkowej (2 mg rysperydonu, 10 mg olanzapiny, 300 mg kwetiapiny, 400 mg amisulprydu, 15 mg aripiprazolu) a następnie utrzymywać ją przez 3 tygodnie</li> <li>3. Dalsze postępowanie uzależnione od odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź nieadekwatna – należy zwiększać dawkę przez następne 4 tygodnie do odpowiednio 4 mg, 20 mg, 600 mg, 800 mg i 300 mg;</li> <li>• jeśli wystąpi odpowiedź prawidłowa – należy kontynuować leczenie przez 12 miesięcy, a jeżeli występują okresy bez objawów należy wstrzymać leczenie na kilka miesięcy;</li> <li>• jeżeli wystąpią działania niepożądane należy rozważyć zmianę na typowy lek przeciwpsychotyczny;</li> <li>• jeżeli pacjent nie przestrzega zaleceń lekarskich – należy zanalizować przyczyny,</li> </ul> </li> <li>4. Jeśli pomimo to pacjent nie przestrzega zaleceń lekarskich należy rozważyć przyczyny, zoptymalizować dawkowanie, zaproponować terapię. Jeśli nadal występuje nieadekwatna odpowiedź należy zmienić lek na inny lek przeciwpsychotyczny atypowy na okres 6-8 tygodni.</li> <li>5. Jeśli pomimo to nadal nie ma adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub pacjent nie przestrzega zaleceń lub istnieje ryzyko samobójstwa należy rozważyć zastosowanie klozapiny.</li> <li>6. Jeśli pacjent jest niewspółpracujący, zastosowanie innych leków przeciwpsychotycznych typowych lub atypowych może być uzasadnione. <u>Leki przeciwpsychotyczne atypowe w postaci iniekcji</u> mogą być stosowane zamiast klozapiny.</li> </ol>
<p>pierwszy epizod psychozy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie farmakologiczne powinno być wprowadzane ze szczególną uwagą u pacjentów wcześniej nieleczonych a dawki leków przeciwpsychotycznych powinny być niskie;</li> <li>• stosowanie leków przeciwpsychotycznych atypowych w pierwszej linii leczenia jest głęboko uzasadnione lepszą tolerancją oraz mniejszym ryzykiem późnej dyskinezy</li> </ul>	<p><b>Pierwszy epizod psychozy schizofektywnej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 24-48h obserwacja bez zastosowania leków przeciwpsychotycznych (można zastosować benzodiazepiny w przypadku niepokoju lub zaburzeń snu) <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli występują objawy manii należy zastosować leki stabilizujące nastrój oraz niskie dawki leków przeciwpsychotycznych atypowych (i jeśli wymagana sedacja benzodiazepiny). Jeśli odpowiedź jest nieadekwatna należy rozważyć zastosowanie innego leku przeciwpsychotycznego atypowego oraz zoptymalizować dawkę leków stabilizujących nastrój.</li> <li>• jeśli występują objawy depresji należy zastosować leki przeciwpsychotyczne atypowe oraz inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny. Jeśli wystąpiła odpowiedź na leczenie należy je kontynuować przez 12 miesięcy i stopniowo zakończyć. Jeśli w historii pacjenta występowały cyklotymia lub zaburzenia dwubiegunowe II typu lub historia rodzinna zaburzeń dwubiegunowych należy rozważyć dodanie/zamianę inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny z lekami stabilizującymi nastrój. Jeżeli odpowiedź jest nieadekwatna należy zmienić lek przeciwpsychotyczny na inny a jeśli brak odpowiedzi na leczenie selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny należy zastosować Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i porad-</li> </ul> </li> </ol>



Etap choroby	Stosowane leczenie farmakologiczne
<p>ostry nawrót choroby</p>	<p>renaliny. Jeśli pomimo to odpowiedź jest nieadekwatna należy zastosować trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, a następnie terapię elektrowstrząsami.</p> <p><b>Leki stosowane doustnie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszej kolejności należy ustalić przyczyny nawrotu choroby.</li> <li>• Należy zoptymalizować dawkowanie i sprawdzić interakcje z innymi lekami.</li> <li>• Jeśli pacjent był leczony lekami przeciwpsychotycznymi typowymi i nie osiągnął adekwatnej odpowiedzi lub wystąpiły problemy z tolerancją należy zastosować lek przeciwpsychotyczny atypowy.</li> <li>• Jeśli pacjent doznał nawrotu choroby pomimo przestrzegania zaleceń lekarskich a był leczony lekiem przeciwpsychotycznym typowym należy go zmienić na atypowy.</li> <li>• Jeśli pacjent jest w stadium remisji z dobrą jakością życia i nie ma problemów z tolerancją leków przeciwpsychotycznych typowych, należy rozpocząć ponownie lub kontynuować leczenie</li> <li>• Jeśli występują problemy z tolerancją leków przeciwpsychotycznych atypowych należy zaproponować zmianę na inny lek atypowy lub typowy</li> <li>• Jeśli występuje ewidentna oporność na leczenie a zastosowano dwa leki przeciwpsychotyczne, w tym przynajmniej jeden atypowy należy zastosować kłozapinę.</li> <li>• Zmiana leczenia na leki przeciwpsychotyczne typowe typu „depot” jest ostatecznością, aczkolwiek leki długodziałające w postaci iniekcji mogą być rozważone jako alternatywa dla kłozapiny, jeśli występuje słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich, zwłaszcza jeśli jest to sposób leczenia preferowany przez pacjenta</li> </ul> <p><b>Leki typu „depot”</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli dochodzi do nawrotu choroby podczas stosowania leków w postaci iniekcji lub typu „depot” należy zweryfikować potrzebę stosowania takiego leczenia</li> <li>• Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem tego typu leczenia należy rozważyć potencjalnie odwracalne czynniki w obecnym nawrocie choroby</li> <li>• Jeśli okaże się, że leczenie tego typu jest konieczne należy zastosować najniższą możliwą dawkę oraz maksymalny przedział dawkowania; leczenie to należy stosować w połączeniu z interwencją psychospołeczną</li> <li>• Benzodiazepiny krótkodziałające lub doustne neuroleptyki mogą być niezbędne</li> </ul>
<p>choroba oporna na leczenie</p>	<p>Należy zastosować dwa kursy terapii lekami przeciwpsychotycznymi, z czego przynajmniej jeden powinien stanowić lek atypowy.</p> <p>W przypadku choroby jednoznacznie odpornej na leczenie terapią z wyboru jest kłozapina. W przypadku nieprzestrzegania zaleceń lekarskich <u>leki długodziałające lub typu „depot”</u> mogą być rozważone, ale kłozapina stanowi terapię preferowaną. Ze względu na dostępność leków przeciwpsychotycznych atypowych długodziałających w postaci iniekcji rekomendacja ta może ulec zmianie.</p>

Ponadto w 2015 r. ukazał się projekt wytycznych klinicznych tego stowarzyszenia dotyczących leczenia schizofrenii i chorób pokrewnych. Eksperti zwracają w nim uwagę, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych w postaci długo działających iniekcji stwarza możliwość leczenia pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarskich (*non-adherence*), redukuje częstość nawrotów choroby i ponownych hospitalizacji, a dodatkowo zmniejsza ryzyko przypadkowego lub umyślnego przedawkowania. Jednocześnie stosowanie neuroleptyków LAI powoduje występowanie zbliżonych działań niepożądanych jak w terapii doustnej i zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. Terapię tymi lekami (podczas ostrego nawrotu choroby lub w leczeniu podtrzymującym) należy stosować wyłącznie, gdy taka jest wola pacjenta lub gdy jest to częścią strategii leczenia, w której przestrzeganie zaleceń prowadzącego leczenie jest szczególnie ważne. W projekcie wytycznych opisano dawkowanie leków przeciwpsychotycznych LAI: aripiprazolu, flupentyksolu, flufenazyny, haloperidolu, olanzapiny, paliperidonu, rysperydonu i zuplentiksolu (RANZCP 2015).

Również w zaleceniach **The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)** wydanych w 2010 roku postanowiono opisać sposoby leczenia farmakologicznego w zależności od stanu pacjenta, jak przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Leczenie rekomendowane przez **The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT 2010)**.

Stan pacjenta	Stosowane leczenie farmakologiczne
pacjent odpowiadający na leczenie z objawami pozytywnymi w czasie zaostrzenia choroby	w pierwszej linii leczenia należy zastosować leki przeciwpsychotyczne inne niż kłozapina
pacjent z pierwszym epizodem schizofrenii z objawami pozytywnymi w czasie zaostrzenia choroby	w pierwszej linii leczenia należy zastosować leki przeciwpsychotyczne inne niż kłozapina i olanzapina
pacjent odpowiadający na leczenie, leczenie podtrzymujące	należy kontynuować leczenie farmakologiczne lekami przeciwpsychotycznymi; <u>leki przeciwpsychotyczne długodziałające w postaci iniekcji</u> (dekanonian flufenazyny, dekanian haloperidolu, rysperydon w postaci długodziałającej iniekcji) mogą zostać zaoferowane jako alternatywa dla leków stosowanych doustnie
pacjent nieodpowiadający na leczenie z objawami pozytywnymi	jeśli pacjent odczuwa objawy pozytywne schizofrenii pomimo zastosowania dwóch leków przeciwpsychotycznych należy zastosować kłozapinę

W rekomendacjach **Royal College of Psychiatrists** dotyczących stosowania leków przeciwpsychotycznych w zwiększonych dawkach podkreślono, że nie należy stosować uzupełniania terapii lekami przeciwpsychotycznymi w postaci długodziałających iniekcji lekami podawanymi w formie doustnej (RCP 2014).

Eksperti **Scottish Intercollegiate Guideline Network** na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury stwierdzają, iż nie można wykazać lepszej skuteczności leków przeciwpsychotycznych II generacji w porównaniu z haloperidolem, jednak podczas ich stosowania rzadziej dochodziło do przerwania leczenia. Wybór leczenia u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy powinien być dokonany po rozważeniu korzyści i ryzyka, a pacjent powinien zostać szczegółowo poinformowany o działaniach niepożądanych. Zarówno leki pierwszej jak i drugiej generacji powinny być u tych pacjentów stosowane w najniższej efektywnej dawce. Wybrany lek powinien być stosowany przynajmniej przez 2 tygodnie, aż wystąpią oznaki tolerancji a dawkowanie i odpowiedź na leczenie powinny być monitorowane. W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie należy potwierdzić przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz współistniejące przyjmowanie innych leków. Jeśli po czterech tygodniach pacjent nie wykazuje odpowiedzi na leczenie, pomimo optymalizacji dawkowania, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. W przypadku, kiedy występuje częściowa odpowiedź na leczenie, należy zmienić lek na inny po upływie 8 tygodni (chyba, że wcześniej wystąpią działania niepożądane). W leczeniu pacjentów z zaostrzeniem lub nawrotem choroby należy rozważyć stosowanie amisulprydu, olanzapiny lub rysperydonu jako leków preferowanych oraz chloropromazyny i innych leków

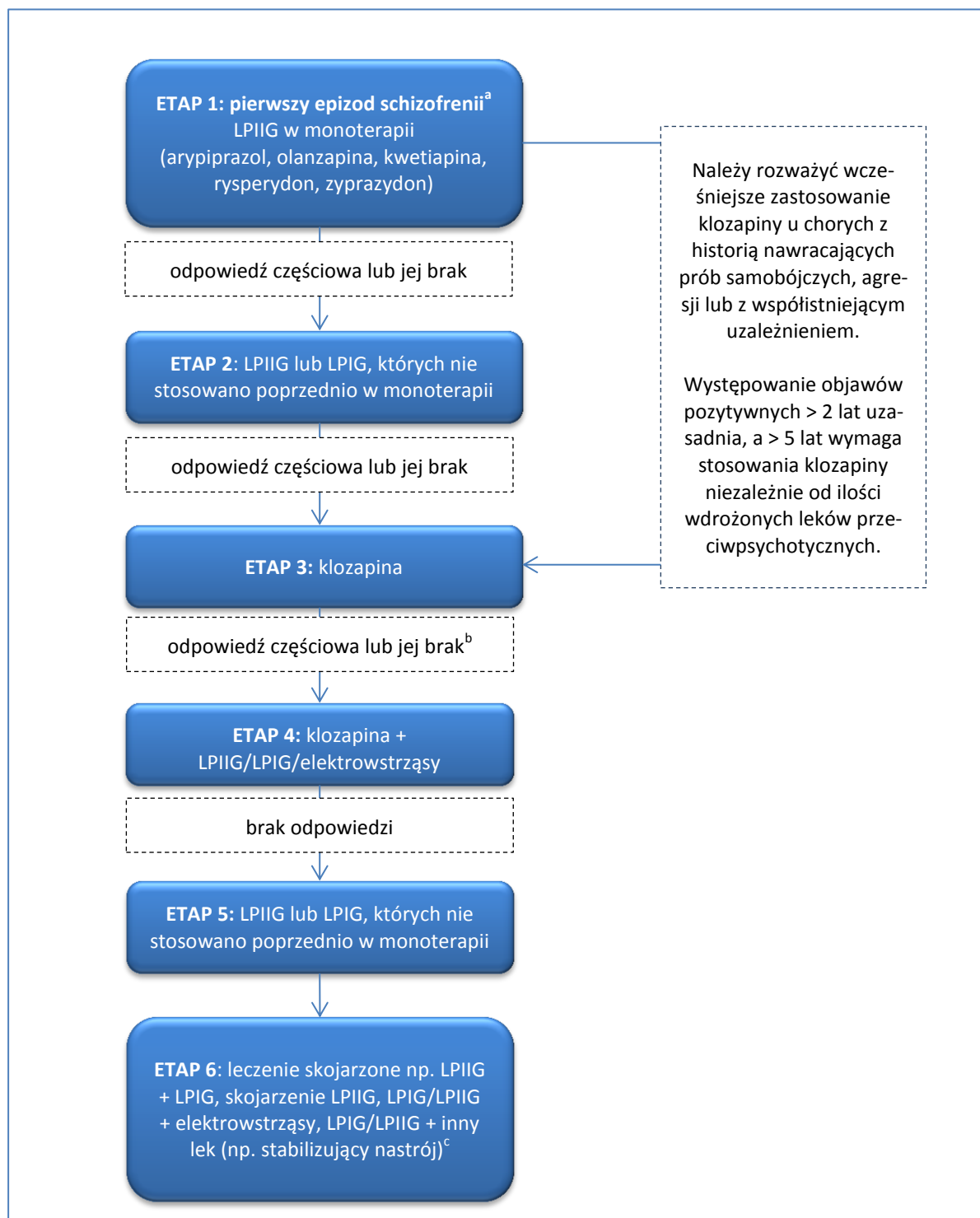
przeciwpysychotycznych pierwszej generacji o niskim potencjale jako alternatywnych. Podczas wyboru leczenia należy wziąć pod uwagę odpowiedź pacjenta na wcześniej zastosowane leki oraz możliwe działania niepożądane. Leczenie powinno być kontynuowane przynajmniej przez 4 tygodnie, chyba że występują objawy nietolerancji. Jeśli po tym czasie u pacjenta występuje częściowa odpowiedź na leczenie można dokonać ponownej oceny po 8 tygodniach. Pacjentom, którzy są w fazie remisji, należy zaoferować leczenie podtrzymujące lekami przeciwpysychotycznymi (zazwyczaj powinny być to leki stosowane podczas ostatniego epizodu zaostrzenia choroby) w niskiej do umiarkowanej dawce (około 300-400 mg chloropromazyny, 4-6 mg rysperydonu lub ich ekwiwalentów dziennie) przez okres minimum dwóch lat. Leki przeciwpysychotyczne typu „depot” należy zaproponować chorym, którzy preferują tego typu leczenie lub którzy mają problemy z przestrzeganiem zaleceń lekarskich. W przypadku pacjentów z schizofrenią oporną na leczenie lub u których brak jest odpowiedzi na leczenie przynajmniej dwoma lekami przeciwpysychotycznymi (w tym II generacji) należy zastosować klozapinę. Ponadto w wytycznych **Scottish Intercollegiate Guideline Network** podsumowano zalecenia dotyczące leków przeciwpysychotycznych wydane przez **Scottish Medicines Consortium**. Palmitynian paliperydonu w postaci iniekcji (Xeplion®) jest zalecany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z ustabilizowaną postacią schizofrenii, którzy wcześniej wykazywali odpowiedź na podawany doustnie paliperydon lub rysperydon (SIGN 2013).

W 2013 roku ukazały się zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwpysychotycznych wydane przez **Sussex Partnership**, według których wybór leku powinien być uzasadniony dobrem pacjenta a także relatywnym kosztem leczenia. Eksperci podkreślają, że z wyjątkiem klozapiny, skuteczność leków przeciwpysychotycznych jest zbliżona. W przypadku pacjentów opornych na leczenie (przynajmniej dwoma lekami przeciwpysychotycznymi) należy jak najszybciej zastosować klozapinę. Stosowanie leków typu „depot” oraz długodziałających w postaci iniekcji powinno być rozważone u pacjentów ze schizofrenią, manią lub innymi psychozami, które mogą skutkować nawrotem choroby, ponieważ poprawiają stopień przestrzegania zaleceń lekarskich. W zaleceniach omówiono stosowanie takich postaci rysperydonu i paliperydonu (SP 2013). Stosowanie palmitynianu paliperydonu reguluje dodatkowo dokument wydany w 2014 roku. Zgodnie z nim lek ten jest przeznaczony do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych ze schizofrenią, którzy wcześniej otrzymywali rysperydon i paliperydon doustnie (SP 2014).

Według algorytmu leczenia schizofrenii (przedstawionego na poniższym schemacie) opracowanego przez **Texas Medication Algorithm Project** z 2008 roku należy wybierać taką formę leku przeciwpysychotycznego, która zwiększa stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta. W czasie pierwszego epizodu schizofrenii pacjenci wymagają zazwyczaj niższych dawek leków przeciwpysicho-

tycznych i powinni być ściśle monitorowani ze względu na większą wrażliwość na działania niepożądane (TMAP 2008).

Wykres 1. Algorytm leczenia pacjentów ze schizofrenią (TMAP 2008).



- a jeśli pacjent nie przestrzega zaleceń lekarskich na którymkolwiek etapie leczenia, należy zastosować formy wsparcia oraz rozważyć zastosowanie długodziałających form leków przeciwpsychotycznych;
- b ocena oporności na leczenie powinna być wykonana w celu potwierdzenia diagnozy, uzależnienia od substancji, przestrzegania zaleceń lekarskich i występowania czynników stresu psychosocjalnego. Należy rozważyć terapię poznawczo-behawioralną i inne formy wsparcia psychologicznego;
- c każdorazowo kiedy do leczenia przeciwpsychotycznego, z powodu nasilających się objawów psychotycznych, dodawany jest drugi lek (inny niż kłozapina), pacjent jest traktowany jak w 6. etapie leczenia;

LPIG     leki przeciwpsychotyczne I generacji;  
LPIIG    leki przeciwpsychotyczne II generacji (arypiprazol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, klozapina).

**World Federation of Societies of Biological Psychiatry** (WFSBP) w 1 części swoich rekomendacji opisuje sposoby leczenia schizofrenii. W przypadku pacjentów z pierwszym epizodem choroby zaleca stosowanie leków przeciwpsychotycznych, zarówno I (preferowany haloperidol) jak i II generacji (preferowane olanzapina, rysperydon i kwetiapina), w najniższej dawce efektywnej. Leki przeciwpsychotyczne II generacji preferowane są w leczeniu tych pacjentów ze względu na zmniejszone ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych, nie zaleca się stosowania klozapiny. W leczeniu pacjentów z ostrym nawrotem choroby eksperci WFSBP również zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych I lub II generacji, a wybór leków powinien być oparty na efektach wcześniejszego leczenia oraz występowaniu działań niepożądanych. W przypadku schizofrenii odpornej na leczenie (pacjent nie wykazuje poprawy pomimo zastosowania dwóch leków przeciwpsychotycznych należących do różnych klas w ciągu 2-8. tygodni stosowania każdego z nich) należy przeprowadzić wieloaspektową ewaluację stanu pacjenta a jeśli to konieczne należy potwierdzić przestrzeganie zaleceń lekarskich poprzez zbadanie stężenie leku w osoczu. U pacjentów z potwierdzoną opornością na leczenie należy zastosować terapię klozapiną. Pozostałe opcje terapeutyczne (inne LPIIG, dodatkowe leki np. antydepresanty, skojarzenia leków przeciwpsychotycznych oraz terapia elektrowstrząsami) mogą być rozważone w pewnych przypadkach. U pacjentów z objawami katatonii terapię elektrowstrząsami można rozważyć już na wcześniejszym etapie leczenia (*WFSBP 2012*).

W drugiej części rekomendacji zalecono, aby w czasie leczenia długoterminowego pacjentów ze schizofrenią również stosować leki przeciwpsychotyczne, ze względu na ich skuteczność w zapobieganiu nawrotom choroby. U pacjentów, którzy nie przestrzegają w dostatecznym stopniu zaleceń lekarskich można rozważyć stosowanie leków przeciwpsychotycznych długodziałających w postaci iniekcji. Eksperci WFSBP podkreślili, że tego typu terapia ma zarówno zalety jak i wady, jednak jest preferowana przez samych pacjentów. Rekomendowanymi lekami przeciwpsychotycznymi o długim działaniu podawanymi w iniekcji są leki I generacji oraz rysperydon, paliperydon i olanzapina. Według ekspertów istnieją przekonujące dowody na skuteczność paliperydonu w leczeniu schizofrenii, jednak wciąż brak dowodów wyższości podania w iniekcji nad formą doustną leku. Ponadto paliperydon został określony jako podobnie skuteczny do rysperydonu (*WFSBP 2013*).

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych trzynastcie z nich odnosiło się do leków przeciwpsychotycznych w postaci długodziałających iniekcji (*PTP 2006, APA 2004, Barnes 2011, CPA 205, Verma 2011, NICE 2014, RANZCP 2005, RANZCP 2015, PORT 2010, RCP 2014, SING 2013, SP 2013, WFSBP 2013*), a w dziesięciu z nich stosowanie tego typu leczenia rekomendowano u pacjentów nieprze-

strzegających zaleceń lekarskich (*PTP 2006, Barnes 2011, CPA 2005, Verma 2011, NICE 2014, RANZCP 2005, RANZCP 2015, SIGN 2013, WFSBP 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 26 maja 2015 r.

## 1.9. Rekomendacje agencji HTA

### 1.9.1. Rekomendacje AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono rekomendację Prezesa AOTMiT (AOTMiT 19/08/2013) oraz stanowiska Rady Przejrzystości (AOTMiT 170/2013, AOTMiT 171/2013, AOTMiT 172/2013, AOTMiT 173/2013), wydane w ramach zlecenia Ministra Zdrowia nr 053/2013, które zebrano w tabeli poniżej. Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion®, 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, w ramach odrębnej grupy limitowej (AOTMiT 19/08/2013).

Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie produktu leczniczego Xeplion®.

Stanowisko/opinia Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości (nr i data wydania)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT (nr i data wydania)
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości:</b> nr 170/2013, nr 171/2013, nr 172/2013, nr 173/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r</p> <p><b>Zalecenie:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją leku Xeplion®, 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, w ramach odrębnej grupy limitowej. Zdaniem Rady lek ten powinien być bezpłatny dla pacjenta.</p> <p>Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Palmitynian paliperydonu (Xeplion®) nie ustępuje skutecznością rysperydonowi o przedłużonym działaniu (LAI), który należy podawać co dwa tygodnie, i ma podobne ryzyko działań niepożądanych. Przewagą Xeplionu jest stosowanie raz na miesiąc, co ułatwia podawanie go pacjentom z problemami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest nieakceptowalny, gdyż nie jest możliwe jego rozliczenie w ramach istniejącego systemu rozliczeń NFZ.</p> <p>Rada uważa, że koszty finansowania produktu Xeplion®, po uwzględnieniu nowego instrumentu podziału ryzyka, powinny być zbliżone do innych, dostępnych leków przeciwpsychotycznych nowej generacji w postaci o przedłużonym działaniu.</p>	<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b> (nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.)</p> <p><b>Zalecenie:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861170; Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861187; Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861194; Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861200; 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.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją leku Xeplion®, 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, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>

### 1.9.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xeplion® w leczeniu pacjentów chorych na schizofrenię przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *Sundhedsstyrelsen Danish Health and Medicines Authority (DHMH)*;
- *Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket (TLV)*;
- *Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (SV)*;
- *Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*.

Przeszukano również strony:

- *Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZCR)*;
- *Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZSR)*;
- *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MZH)*.

Dane dotyczące palmitynianu paliperydonu odnaleziono na stronach SMC, AWMSG, HAS, CADTH, PBAC, PTAC, DHMH, TLV, SV, AIFA, MZCR, MZSR, MZH – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla palmitynianu paliperydonu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2011	+	bd.	bd.	bd.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2012	+	bd.	bd.	bd.



Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	-				
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	-				
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2012		+/-		
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2011		+/-		Lek objęty refundacją zgodnie z procedurą <i>public formularies</i> w ramach <i>Exception Drug Status</i> i <i>Special Authorization Programs</i> (szczegóły poniżej).
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2010	+			
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2014	+			
Dania	<i>Sundhedsstyrelsen Danish Health and Medicines Authority (DHMH)</i>	2011	+			
Szwecja	<i>Tandvårds-Och Läke-medelförmånsverket (TLV)</i>	2011	+			
Austria	<i>Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (SV)</i>	bd.	+			
Włochy	<i>Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)</i>	bd.				
Czechy	<i>Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZCR)</i>	bd.	+			
Słowacja	<i>Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZSR)</i>	bd.	+			

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Hiszpania	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MZH)	bd.	+			

Eksperti agencji **Scottish Medicines Consortium** wydali 7 października 2011 r. pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania długodziałającego palmitynianu paliperydonu w postaci iniekcji w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią, wcześniej stabilnych po zastosowaniu paliperydonu lub rysperydonu. W przypadku wybranych pacjentów (dorosłych, z wcześniejszą odpowiedzią na podawany doustnie paliperydon lub rysperydon) możliwe jest zastosowanie tego leku bez wcześniejszej stabilizacji lekami podawanymi doustnie, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych a leczenie preparatem długodziałającym jest wymagane (*SMC 2011*).

Podobnie w rekomendacjach **All Wales Medicines Strategy Group** podkreślono, że palmitynian paliperydonu jest jedną z opcji terapeutycznych dla dorosłych z schizofrenią i w związku z tym wydano pozytywną decyzję refundacyjną (*AWMSG 2012*).

Australijska agencja **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** zarekomendowała objęcie produktu leczniczego Invega® Sustenna® refundacją, w ramach leków wymagających autoryzacji urzędowej podczas przepisywania (dostęp uproszczony). Decyzję podjęto na podstawie analizy kosztów-minimalizacji paliperydon vs rysperydon opartej na założeniu, że stosunek pragmatycznych dawek rysperydonu i paliperydonu wynosi 1 : 1,32 (*PBAC 2010, PBAC 2010a*). Z kolei agencja nowozelandzka, **Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee**, zaaprobowwała objęcie refundacją palmitynianu paliperydonu (Invega®Sustenna®) w połączeniu z obniżeniem ceny rysperydonu podawanego w długodziałającej iniekcji) u osób spełniających wszystkie z kryteriów:

- chorzy ze schizofrenią lub innymi zaburzeniami psychiatrycznymi;
- po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi;
- leczeni szpitalnie lub w ramach opieki domowej (*respite care*) lub intensywnego leczenia ambulatoryjnego lub domowego przez przynajmniej 30 dni w ciągu ostatnich 12 miesięcy (*PTAC 2014*).

Odnaleziono także opinię Rady Przejrzystości francuskiej agencji **Haute Autorité de Santé**, w której pozytywną rekomendacją refundacyjną objęto stosowanie palmitynianu paliperydonu w leczeniu podtrzymującym dorosłych z schizofrenią stabilnych po zastosowaniu paliperydonu lub rysperydonu.

Nie zarekomendowano jednak objęcia refundacją stosowania tego leku bez uprzedniego zastosowania paliperydonu lub rysperydonu w postaci doustnej (HAS 2012).

Na stronach duńskiej agencji **Sundhedsstyrelsen Danish Health and Medicines Authority** odnaleziono informację o objęciu refundacją ogólną od 30 maja 2011 r. produktu leczniczego Xeplion® (DHMH 2011). Decyzję podjęto na mocy opinii Komitetu Refundacyjnego, w której podkreślono, że cena leku jest proporcjonalna do korzyści terapeutycznych płynących z jego stosowania. Xeplion® stosowany jest w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią stabilnych po terapii paliperydonem lub rysperydonem. W określonych przypadkach może być stosowany także u chorych bez wcześniejszej stabilizacji, u których uzyskano odpowiedź na leczenie doustnym paliperydonem i rysperydonem, z łagodnymi do umiarkowanych objawami psychiatrycznymi, jeśli istnieje konieczność stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci długodziałających iniekcji (DHMH 2011a).

Również szwedzka agencja **Tandvårds-Och Läkemedelsförmånsverket** objęła refundacją produkt leczniczy Xeplion®. Jak zauważają eksperci tej agencji, sposób podawania tego leku (comiesięczne iniekcje) jest szczególnie korzystny w kontroli leczenia u pacjentów ze schizofrenią (TLV 2011).

Produkt leczniczy Xeplion® został także umieszczony w *Erstattungskodex* (EKO), pozycji wydawanej corocznie przez **Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger**, podsumowującej status refundacyjny leków na rynku austriackim. Xeplion® został zaliczony do kategorii zielonej, obejmującej refundowane produkty lecznicze, które mogą być przepisywane bez zgody i kontroli władzy wykonawczej (EKO 2015).

Na stronie **Agenzia Italiana del Farmaco** zamieszczono listę leków refundowanych we Włoszech, wśród których odnaleziono produkt leczniczy Xeplion® (AIFA 2015). Podobnie na stronach **czeskiego i słowackiego Ministerstwa Zdrowia** odnaleziono informację o refundacji palmitynianu paliperydonu (produkt leczniczy Xeplion®) (MZCR 2015, MZSR 2015). Również na stronie **hiszpańskiego Ministerstwa Zdrowia** zamieszczono informację o cenie leku Xeplion® (MZH 2015).

Jedynie kanadyjska agencja **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** nie objęła refundacją produktu leczniczego Invega® Sustenna® (palmitynian paliperydonu). Eksperci agencji uznali, że zarówno paliperydon jak i rysperydon w podobnym stopniu redukują objawy schizofrenii mierzone w skali PANSS, jednak terapia paliperydonem jest kosztowniejsza (CADTH 2011a). Należy jednak podkreślić, że od dnia 2 sierpnia 2013 r. produkt leczniczy Invega® Sustenna® jest dostępny dla obywateli kanadyjskich zamieszkujących regiony Nowej Szkocji i Nowego Brunszwiku, zgodnie z procedurą *public formularies* w ramach *Exception Drug Status* i *Special Authorization Programs*. Wcześniej taką decyzją objęto również prowincje: Kolumbia Brytyjska, Alberta, Saskatchewan, Ontario i Quebec

(*Janssen 2013*). Refundację mogą uzyskać pacjenci, którym przestrzeganie zaleceń lekarskich podczas stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych sprawia trudności lub którzy aktualnie otrzymują typowe antypsychotyki w formie „depot” i doświadczają działań niepożądanych (objawów pozapiramidowych lub dyskinezy późnej) lub leczenie to nie jest skuteczne (*SAC 2015*).

Data ostatniego wyszukiwania: 26 maja 2015 r.

## 1.10. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów ze schizofrenią zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych I i/lub II generacji (CADTH 2011, CPA 2005, NICE 2014, RANZCP 2004, SIGN 2013, TMAP 2008, WFSBP 2012). Wśród wytycznych odnaleziono rekomendacje wskazujące na możliwe lub preferowane zastosowanie leków przeciwpsychotycznych w postaci długodziałających iniekcji, które charakteryzują się lepszą skutecznością w przypadku pacjentów nieprzestrzegających zaleceń lekarskich (APA 2004, APA 2009, CPA 2007, NICE 2014, RANZCP 2004, SIGN 2013, SP 2013, Verma 2011). W wytycznych Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego podkreślono, że chorzy na schizofrenię chętniej współpracują podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, a stosowanie leków typu „depot” stanowi jedną z metod (obok właściwej psychoedukacji czy monitorowania leczenia) korekcji stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjenta (PTP 2006). Zgodnie ze stanowiskiem Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpowpsychotycznych II generacji, powołanej przez to Towarzystwo, różnice w profilu działania farmakologicznego oraz tolerancji i skuteczności poszczególnych LPIIG uzasadniają konieczność dostępności wszystkich leków z tej grupy dla pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (PGR LPIIG 2004).

Palmitynian paliperydonu (Xeplion®), neuroleptyk atypowy w postaci zawiesiny do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu, jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem (ChPL Xeplion® 2015). Podstawowymi komparatorami powinny być zatem inne neuroleptyki atypowe w postaci domięśniowej iniekcji dostępne i refundowane w polskich warunkach. Wśród nich można wymienić rysperydon (Rispolept Consta®) oraz olanzapinę (Zypadhera®). Preparaty Rispolept Consta® refundowane są w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychicznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Z kolei preparaty Zypadhera® refundowane są we wskazaniu „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” (MZ 23/04/2015). Ocenie AOTMiT został poddany także inny neroleptyk atypowy w postaci „depot” – aripiprazol; w AWA jako podstawowy dla niego komparator wskazano jedynie rysperydon w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu, wskazując, że inne leki (olanzapina, paliperydon) wymagają wcześniejszej odpowiedniej stabilizacji swoim odpowiednikiem doustnym i nie są uzasadnionymi komparatorami (AOTMiT AWA 7/2015).

Wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Xeplion® jest zawężona populacja dorosłych pacjentów, ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Uwzględniając wcześniejszą argumentację, przedstawioną także w AOTMiT AWA 7/2015, w populacji pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem jedynym zasadnym komparatorem jest rysperydon w formie „depot”. Pacjenci uzyskujący kontrolę choroby w trakcie doustnej terapii olanzapiną (wskazanie do stosowania olanzapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu), nie stanowią populacji, która kwalifikować będzie się do refundowanego ze środków publicznych leczenia preparatem Xeplion® (podobnie jak chorzy uzyskujący stabilizację w czasie zastosowania doustnego aripiprazolu). Ponadto aripiprazol w formie *depot* nie jest refundowany w polskich warunkach i otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (AOTMiT REK 31/2015).

W związku z powyższym w analizie klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie palmitynianu paliperydonu vs. wybrany komparator – rysperydon w formie „depot”. Dodatkowo, celem szerszej oceny bezpieczeństwa, a także skuteczności klinicznej, można przeprowadzić również ocenę paliperydonu z placebo w ramach badań z randomizacją.

Tabela 12. Zestawienie potencjalnych refundowanych komparatorów.

Grupa	Leki	Komparator	Argumentacja
Leki długodziałające	Rysperydon w formie „depot”	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgodny ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego;</li> <li>Refundowany i najczęściej stosowany w wybranej populacji;</li> <li>Dostępność badań RCT z porównaniem bezpośrednim</li> </ul>
Leki długodziałające	Olanzapina w formie „depot”	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niskie rozpowszechnienie w Polsce</li> <li>Refundowany, ale jego stosowanie wymaga wcześniejszej stabilizacji choroby doustną olanzapiną</li> </ul>

### 1.11. Dobór punktów końcowych

Z uwagi na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest schizofrenia oraz destrukcyjny wpływ objawów choroby na jakość życia chorych, za główne punkty końcowe uznane zostały wyniki skal punktowych oceniających ciężkość objawów przedmiotowych schizofrenii: PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*). Ocenie poddana zostanie także częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i przerywania leczenia z powodu jego nieskuteczności a w trakcie oceny poszerzonej analizowana będzie poprawa funkcjonalności chorych wg skali Mini-ICF-APP, zmiana wyników skali TSQM (z ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – poprawa zadowolenia pacjenta i lekarza z wyniku leczenia) oraz zmiana samopoczucia pacjentów wg skali SWN-S (z ang. *The Subjective Well-Being under Neuroleptics Scale*). Analizie poddany zostanie także bezpośredni wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia chorych (ocena wg skali SF-36 i EQ-5D).

Szczególnej uwagi wymaga ocena bezpieczeństwa, w tym ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki skal SAS, BARS, AIMS, ESRS).

## 1.12. Zakres analiz

### 1.12.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeplion® u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 4/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy ze schizofrenią;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – palmitynian paliperydonu podawany w postaci comiesięcznej iniekcji domięśniowej w zakresie zarejestrowanych dawek;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – rysperydon podawany w postaci iniekcji domięśniowej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – wyniki skal punktowych oceniających ciężkość objawów schizofrenii: PANSS (z ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*), CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression-Severity*), SDS (z ang. *Schedule for Deficit Syndrome*), częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i przerywania leczenia z powodu jego nieskuteczności, poprawę funkcjonowania chorych wg skali Mini-ICF-APP, zmianę wyników skali TSQM, zmianę samopoczucia pacjentów wg skali SWN-S, wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia chorych (wg skali SF-36 i EQ-5D) oraz bezpieczeństwo – ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki



skal SAS, BARS, AIMS, ESRS) oraz częstości występowania pozostałych działań niepożądanych uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.12.2. Analiza ekonomiczna

Analiza będzie miała na celu ocenę zasadności ekonomicznej stosowania palmitynianu paliperydonu (zawieszina do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu) we wnioskowanym wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

W zależności od wyników analizy klinicznej zaleca się przeprowadzenie analizy porównawczej paliperydonu LAI ze zdefiniowanymi komparatorami techniką analizy minimalizacji kosztów (w przypadku wykazania równej efektywności klinicznej) bądź analizy kosztów-użyteczności (CUA). W przypadku zastosowania techniki minimalizacji kosztów wystarczające jest przyjęcie jednorocznego horyzontu czasowego, natomiast w przypadku analizy kosztów-użyteczności zalecany jest dłuższy horyzont.

Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

W celu zidentyfikowania innych modeli dotyczących tego samego problemu należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dla wnioskowanej interwencji.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 04/01/2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku

o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

### 1.12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności finansowania preparatu Xeplion® w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zgodnie z którym Xeplion® nie jest refundowany ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Xeplion® w wykazie leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie we wnioskowanym wskazaniu (leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego).

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, informacji odnośnie liczby leczonych na schizofrenię w Polsce, opinii ekspertów klinicznych oraz historycznych danych dotyczących refundacji leków należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia preparatami LAI. Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualną pozycję rynkową alternatywnych strategii leczenia, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika, w szczególności spodziewanego zakresu przejścia udziałów dotychczas stosowanych metod leczenia przez wnioskowaną interwencję. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić zarówno koszty nabycia i podania leków, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W związku ze współpłaceniem chorych za leki przeciwpsychotyczne, dodatkowo należy przedstawić wyniki z perspektywy świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 2. Piśmiennictwo

- AIFA 2015** Agenzia Italiana del Farmaco. Tabelle farmaci di classe A e H al 16/03/2015. Prescrizione per operatori sanitari. Elenco dei farmaci di fascia H per nome commercial. Dostępne online pod adresem: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Classe\\_H\\_per-Nome\\_commerciale\\_16.03.2015.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Classe_H_per-Nome_commerciale_16.03.2015.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- Aleman 2003** Aleman A, Kahn RS, Selten J. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence From Meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60(6):565-571.
- AOTMiT 19/08/2013** Rekomendacja nr 105/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułkostrzykawką; Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułkostrzykawką; Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułkostrzykawką; Xeplion®, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułkostrzykawką, 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.
- AOTMiT 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 170/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 170/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861170, 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.
- AOTMiT 171/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 171/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861187, 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.
- AOTMiT 172/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 172/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861194, 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.
- AOTMiT 173/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 173/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861200, 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.
- AOTMiT 7/2015 AWA** Wiosek o objęcie refundacją leku Abilify Maintena (aripiprazol) we wskazaniu schizofrenia. Analiza weryfikacyjna. Nr AOTMiT-OT-4350-7/2015.
- AOTMiT 31/2015 REK** Rekomendacja nr 31/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Abilify Maintena, aripiprazol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 1 fiol., we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

- APA 2004** Lehman A, Liberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia. Second Edition. Dostępne online pod adresem: <http://psychiatryonline.org/guidelines>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- APA 2009** Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia. Dostępne online pod adresem: <http://psychiatryonline.org/guidelines>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group. Final Apraisal Recommendation. Paliperidone palmitate (Xeplion®) 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg prolonged release suspension for injection. October 2012
- Barnes 2011** Barnes TRE and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 2011; 25(5): 567–620.
- Biała księga 2011** Araszkiewicz 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. Dostępne online pod adresem: [http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie\\_psychiczne\\_Biala\\_Ksiega\\_2011\\_rok.pdf](http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- Bondolfi 2002** Bondolfi G, Eap CB, Bertschy G. The effect of fluoxetine on pharmacokinetics and safety of risperidone in psychotic patients. Pharmacopsychiatry. 2002; 35:50-56.
- Borison 1994** Borison RL. Risperidone pharmacokinetics. J Clin Psychiatry 1994; 12:46-48.
- Brissos 2014** Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. Ther Adv Psychopharmacol 2014; 4(5): 198–219.
- Burns 2001** Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. Clin Toxicol. 2001; 39:1–14.
- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal Use Report. Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia. CADTH, Volume 1, Issue 1C, December 2011.
- CADTH 2011a** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation. Paliperidone palmitate (Invega Sustenna - Janssen Inc.) Indication: Schizophrenia. 2011
- Carter 2012** Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. Drugs 2012; 72:1137-1160.
- Chandra 2014** Chandra IS, Kumar KL, Reddy MP, Kumar-Reddy ChMP. Attitudes toward Medication and Reasons for Non-Compliance in Patients with Schizophrenia. Indian J Psychol Med 2014; 36(3) : 294-298
- Cheu 2012** Cheu P, Cheu J. A review of paliperidone palmitate. Expert Rev. Neurother 2012; 12(12) :

1383-1397

- ChPL Rispolept Consta® 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rispolept Consta® z dnia 17 lutego 2014 r..
- ChPL Xeplion® 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeplion® z dnia 23.03.2015 r.
- Corena-McLeod 2015** Corena-McLeod M. Comparative Pharmacology of Risperidone and Paliperidone. Drugs R D. 2015 May 6. DOI: 10.1007/s40268-015-0092-x [Epub ahead of print]
- CPA 2005** Canadian Psychiatric Association Working Group Members. Addington D, Bouchard R-H, Goldberg J, Honer B, Malla A, Norman R, Tempier R, Berzins S. Clinical Practice Guidelines. Treatment of Schizophrenia. The Canadian Journal of Psychiatry 2005; 50 (Suppl 1).
- CPA 2007** Canadian Psychiatric Association. Schizophrenia Society of Canada. Schizophrenia: The Journey to Recovery. A Consumer and Family Guide to Assessment and Treatment. 2007
- Czernikiewicz 2008** Czernikiewicz A. Zaburzenia językowe jako syndrom schizofrenii. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 3–4: 141–146.
- De Leon 2010** de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. Psychosomatics. 2010; 51(1):80-8.
- DHMH 2011** Sundhedsstyrelsen Danish Health and Medicines Authority. Decision regarding general reimbursement for Xeplion® (in Danish only)  
Dostępne online pod adresem: <http://80.160.70.136/en/topics/statistics,-prices-and-reimbursement/reimbursement/general-reimbursement/decisions/news-about-decisions-on-general-reimbursement/review-concluded-regarding-general-reimb--or-xeplion>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- DHMH 2011a** Sundhedsstyrelsen Danish Health and Medicines Authority. Reimbursement Committee recommendation regarding general reimbursement for Xeplion® (in Danish only)  
Dostępne online pod adresem: <http://80.160.70.136/en/topics/statistics,-prices-and-reimbursement/reimbursement/general-reimbursement/decisions/news-about-decisions-on-general-reimbursement/review-concluded-regarding-general-reimb--or-xeplion>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- EKO 2015** Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Erstattungskodex – EKO. Stand 1. Jänner 2015. Dostępne online pod adresem:  
<http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/content/contentWindow?contentid=10008.555009&action=b&cacheability=PAGE>  
Data ostatniego dostępu : 26.05.2015 r.
- EPAR 2012** European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Xeplion®, paliperidon. EMA/579320/2012 ; EMEA/H/C/002105. Data ostatniej aktualizacji: 07-2012
- Gabryel 2008** Gabryel B. Zaburzenia szlaku sygnałowego Wnt w patogenezie schizofrenii. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 3-4: 133-140.
- Gahr 2011** Gahr M, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C, Lepping P, Freudenmann RW. Paliperidone extended-release: does it have a place in antipsychotic therapy? Drug Des Devel Ther. 2011; 5:125-46.
- Gellman 1994** Gellman RL, Aghajanian GK. Serotonin 2 receptor-mediated excitation of interneurons in piriform cortex: antagonism by atypical antipsychotic drugs. Neuroscience. 1994; 58:515-525.
- Gilday 2012** Gilday E, Nasrallah HA. Clinical pharmacology of paliperidone palmitate a parenteral long-acting formulation for the treatment of schizophrenia. Rev Rec Clin Trials, 2012; 7:2-9.

- HAS 2012** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. 1 February 2012.
- Hauser 2007** Hauser J. Interakcja czynników genetycznych i środowiskowych w schizofrenii. *Psychiatria* 2007; tom 4, nr 4.
- Hauser 2009** Hauser J, Dmitrzak-Węglarz M. W poszukiwaniu genów schizofrenii. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2009; 4(1): 1-9.
- Henquet 2005** Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005; 330(7481):11.
- Heykants 1994** Heykants J, Huang ML, Mannens G. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(suppl):13-17.
- Higashi 2013** Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Pharmacol* 2013; 3(4): 200-218.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- ICD-10 2008** ICD-10. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008.
- IZWOZ 2015** Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Drapała A, Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Sielicki P, Wrona W, Zalewska H. Red. nauk. dr Gałązka-Sobotka M. Schizofrenia – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Warszawa 2015.
- Janssen 1988** Janssen PAJ, Niemegeers CJ, Awouters F. Pharmacology of risperidone (R64 766), a new antipsychotic with serotonin 5<sub>2</sub> and dopamine D<sub>2</sub> antagonist properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988; 244:685-693.
- Janssen 2013** Janssen. Invega Sustenna® Now Available for Eligible Patients in Nova Scotia and New Brunswick Toronto, ON, September 10, 2013.
- Jarema 2003** Jarema M. Nowe leki neuroleptyczne – zmiany w leczeniu schizofrenii. *Przew Lek* 2003; 6(3):92-99.
- Kane 2003** Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1125-1132.
- Kao 2010** Kao Y-Ch, Liu Y-P. Compliance and schizophrenia: the predictive potential of insight into illness, symptoms, and side effects. *Comprehensive Psychiatry* 2010; 51: 557-565
- Kapur 2001** Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(3):360-9.
- Kiejna 2009** Kiejna A, Czernikiewicz A, Adamowski T. Wyniki ogólnopolskiego badania – opinie lekarzy dotyczące zdrowia somatycznego pacjentów ze schizofrenią. *Psychiatria Polska* 2009, tom XLIII, numer 6: 761–773
- Kiejna 2014** Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna, Sytuacja w Polsce. Dostępne online pod adresem: [http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport\\_Schizofrenia2.pdf](http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- Kim 2012** Kim SW, Chung YC, Lee YH, Lee JH, Kim SY, Bae KY, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(5):267-74.

- Kirkbride 2006** Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J. Heterogeneity in incidences rates of schizophrenia and other psychotics syndromes: findings from the 3-center AESOP Study. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 250-258.
- Kokoszka 2007** Kokoszka A. Szansa na poprawę skuteczności leczenia schizofrenii i depresji? Przegląd wyników badań suplementacji omega 3 wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. Przew Lek 2007; 9:20-26.
- Krzystanek 2007** Krzystanek M. Schizofrenia, zaburzenia typu schizofrenii (schizotypowe) i urojeniowe. W: Krupka-Matuszczyk I, Matuszczyk M. Psychiatria: podręcznik dla studentów pielęgniarstwa. Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, 2007.
- Liberman 2001** Liberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The Early Stages of Schizophrenia: SPeculations on Pathogenesis, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. Biol Psychiatry 2001; 50: 884-897
- LPIIG 2012** Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. Wersja poprawiona: 31.01.2012 rok.
- Lundbeck 2012** Poradnik Schizofrenia 2012. Dostępne online pod adresem: <http://www.lundbeck.com/pl/dla-pacjentow-i-rodzin/poradniki/schizofrenia/poradniki-na-temat-schizofrenii>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- Malaspina 2001** Malaspina D, Goetz RR, Friedman JH, et al. Traumatic Brain Injury and Schizophrenia in Members of Schizophrenia and Bipolar Disorder Pedigrees. Am J Psychiatry. 2001; 158(3):440-446.
- Mannens 1993** Mannens G, Huang M-L, Meuldermans W. Absorption, metabolism and excretion of risperidone in humans. Drug Metab Dispos. 1993; 21:1134-1141.
- McEvoy 2014** McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, Ray N, Lamberti JS, Buckley PF, Wilkins TM, Stroup TS. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 21; 311(19):1978-87. doi: 10.1001/jama.2014.4310. Erratum in: JAMA. 2014 Oct 8; 312(14):1473.
- McGrath 2004** McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med. 2004; 2:13.
- Meder 2004** Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. Przew Lek 2004; 5: 52-59.
- MZ 21/09/2009** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/04/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. Dostępne online pod adresem: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-maja-2015-r.>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.

- MZH 2015** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dostępne online pod adresem: <http://www.msssi.gob.es/> Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- MZCR 2015** Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Informace o úhradách, cenách a výši případného doplatku léčivých přípravků hrazených z veřejného zdravotního pojištění. XEPLION. Dostupne online pod adresem: <http://www.mzcr.cz/leky.aspx?otevri=true&naz=Xeplion> Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- MZSR 2015** Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Kategorizácia a úradne určené ceny. Dostupne online pod adresem: <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc> Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 178. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. Issued: February 2014, last modified: March 2014
- NICE 2014a** National Institute for Health and Care Excellence. Eyes on Evidence – expert commentary to importat new evidence. Issue 66 –October 2014.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. NICE quality standard 80. Psychosis and schizophrenia in adults. Issued: February 2015.
- Park 2012** Park CH, Park TW, Yang JC, Lee KH, Huang GB, Tong Z, Park MS, Chung YC. No negative symptoms in healthy volunteers after single doses of amisulpride, aripiprazole, and haloperidol: a double-blind placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012; 27(2):114-20.
- Park 2013** Park EJ, Amatya S, Kim MS. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res.* 2013; 36:651–659.
- Pawelczak 2014** Pawelczak P, Karakuła-Juchnowicz H, Łukasik P. Poziom współpracy pacjentów chorych na schizofrenię w zakresie przyjmowania leków a ryzyko nawrotu psychozy. *Current Problems of Psychiatri* 2014; 15(1):32-40.
- PBAC 2010** Pharmaceutical Benefit Advisory Committee. Public Summary Document, Product: Paliperidone palmitate, aqueous suspension for injection, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg, pre-filled syringe, Invega® Sustenna™. November 2010
- PBAC 2010a** Pharmaceutical Benefit Advisory Committee. November 2010 Pbac Meeting Outcomes – Positive Recommendations
- Pedersen 2006** Pedersen CB, Mortensen PB. Are the Cause(s) Responsible for Urban-Rural Differences in Schizophrenia Risk Rooted in Families or in Individuals? *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163(11): 971-978.
- PGR LPIIG 2004** Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpowrotnych II Generacji powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego przyjęte na zebraniu Zarządu Głównego PTP w dniu 25.05.2004
- PORT 2010** Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2009. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36(1): 94–103
- PTAC 2014** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. PHARMAC. Approval of proposal for paliperidone, risperidone and olanzapine depot injections. 25 March 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.pharmac.health.nz/assets/notification-2014-03-25-paliperidone.pdf> Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- PTP 2006** Jarema M, Kiejna A, Landowski J, Madera J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii. *Psychiatria Polska* 2006; 6: 1171-1205



- RANZCP 2005** Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39:1–30.
- RANZCP 2015** Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Related Disorders. Draft for consultation.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.ranzcp.org/Files/Resources/Publications/CPG/RANZCP-CPG-Schizophrenia-Draft-For-Community-Consu.aspx>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- RCP 2014** Royal College of Psychiatrists. College Report CR190. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. November 2014.
- Rybakowski 2009** Rybakowski J. Co nowego w diagnostyce i leczeniu chorób afektywnych i schizofrenii. Przew Lek 2009; 1:187-194.
- SAC 2015** Special Authorization Criteria. The New Brunswick Drugs Plan. April 2015 v.1
- Schatzberg 2009** Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology. The American Psychiatric Publishing, 4<sup>th</sup> edition, 2009.
- Seeman 2005** Seeman P. An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. Am J Psychiatry. 2005; 162(10):1984-5.
- SIGN 2013** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 131. Management of schizophrenia. March 2013
- SMC 2011** Scottish Medicines Consortium. Re-submission: paliperidone palmitate 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg prolonged release suspension for injection (Xeplion). SMC No. (713/11), 07 October 2011.
- SP 2013** Sussex Partnershp. Guidance on the Use of Antipsychotics (Version 2 – March 2013)
- SP 2014** Sussex Partnershp. Paliperidone Long-Acting Injection (Xeplion®) Guidelines for Prescribing and Administration (Version 5 – August 2014).
- Spina 2003** Spina E, Avenoso A, Scordo MG. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction, J Clin Psychopharmacol. 2002; 22:419-423.
- Tandon 2013** 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; 150(1):3-10.
- TLV 2011** Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket. Xeplion ingår i högkostnadsskyddet. 9 september 2011.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/xeplion-ingar-i-hogkostnadsskyddet/>  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2015 r.
- TMAP 2008** Argo TR, Crismon ML, Miller AL, Moore TA, Bendele SD, Suehs B. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Texas Department of State Health Services 2008.
- Torniainen 2014** Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, Tiihonen J. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2014 Nov 24.

- Verma 2011** Verma S, Chan LL, Chee KS, Chen H, Chin SA, Chong SA, Chua W, Fones C, Fung D, Khoo CL, Kwek SKD, Ling J, Poh P, Sim K, Tan BL, Tan C, Tan CH, Tan LL, Tay WK. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Schizophrenia. Singapore Med J 2011; 52(7) : 521
- Wang 2012** Wang SM, Han C, Lee S-J. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. Clin Drug Investig 2012; 32(8):497-512. doi: 10.2165/11634440-000000000-00000.
- Wciórka 2002** Wciórka J. Schizofrenia. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. red. Psychiatria, wyd. 1. Wrocław: Urban & Partner; 2002, tom 1, s. 213-277.
- WFSBP 2012** Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, The WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378
- WFSBP 2013** Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, The WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Schizophrenia. 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 anti-psychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis komparatora – Rispolept Consta® (rysperydon)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 17 lutego 2014 r (ChPL Rispolept Consta® 2014).

Tabela 13. 1.1. Opis komparatora – Rispolept Consta® (rysperydon) (ChPL Rispolept Consta® 2014).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rispolept Consta®, 25 mg – 10582;</li> <li>• Rispolept Consta®, 37,5 mg – 10581;</li> <li>• Rispolept Consta®, 50 mg – 10580.</li> </ul>
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	22 maj 2007 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	8 lipiec 2008 r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwpsychotyczne.	
Kod ATC	N05AX08	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rispolept Consta®, 25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu;</li> <li>• Rispolept Consta®, 37,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu;</li> <li>• Rispolept Consta®, 50 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.</li> </ul> <p>Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Każda fiolka zawiera 25 mg, 37,5 mg lub 50 mg rysperydonu (<i>Risperidonum</i>). 1 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 12,5 mg, 18,75 mg lub 25 mg rysperydonu.</p>	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznych 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznych D<sub>2</sub>. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H1 i receptorami α-2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Choć rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><b>Wchłanianie</b></p>	

Wchłanianie rysperydonu z produktu Rispolept Consta® jest całkowite.

Po wstrzyknięciu domięśniowym pojedynczej dawki produktu Rispolept Consta®, profil uwalniania leku składa się z początkowego uwolnienia małej dawki leku (< 1% dawki); potem następuje okres latencji, trwający 3 tygodnie. Główne uwalnianie rysperydonu zaczyna się po 3 tygodniach, trwa od 4. do 6. tygodnia i kończy się w 7. tygodniu. Dlatego też, w okresie pierwszych 3 tygodni stosowania produktu Rispolept Consta® należy podawać uzupełniające leki przeciwpsychotyczne.

Uzależnienie schematu dawkowania (wstrzyknięcie domięśniowe, co dwa tygodnie) od profilu uwalniania zapewnia utrzymywanie się stężenia terapeutycznego leku w osoczu krwi od 4 do 6 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia produktu Rispolept Consta®.

Po wielokrotnych domięśniowych wstrzyknięciach produktu Rispolept Consta® w dawce 25 mg lub 50 mg co dwa tygodnie, mediana minimalnego stężenia przed podaniem kolejnej dawki oraz stężenia maksymalnego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej leku wahała się odpowiednio w zakresie 9,9–19,2 ng/ml oraz 17,9–45,5 ng/ml. Nie obserwowano kumulacji rysperydonu podczas długotrwałego stosowania leku (12 miesięcy) u pacjentów, którym podawano lek w postaci wstrzyknięć w dawce od 25 mg do 50 mg co dwa tygodnie. W powyżej opisanych badaniach podawano lek we wstrzyknięciach do mięśnia pośladkowego. Wstrzyknięcia leku w tych samych dawkach do mięśni pośladkowych i naramiennych są biorównoważne i w związku z tym mogą być stosowane zamiennie.

#### Dystrybucja

Dystrybucja rysperydonu przebiega szybko. Objętość dystrybucji wynosi 1–2 l/kg mc. W osoczu krwi rysperydon wiąże się z albuminami i kwaśną glikoproteiną alfa 1. Rysperydon w osoczu jest związany z białkami w 90% a 9-hydroksyrisperidon w 77%.

#### Metabolizm i eliminacja

Rysperydon jest metabolizowany przez cytochrom CYP 2D6 do 9-hydroksyrisperidonu, który ma podobne właściwości farmakologiczne do właściwości rysperydonu. Rysperydon i 9-hydroksyrisperidon tworzą aktywną frakcję przeciwpsychotyczną. CYP 2D6 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Osoby intensywnie metabolizujące z udziałem CYP 2D6 zamieniają szybko rysperydon na 9-hydroksy-risperidon, podczas gdy osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP 2D6 zamieniają go znacznie wolniej. Chociaż u osób intensywnie metabolizujących jest mniejsze stężenia rysperydonu a większe stężenia 9-hydroksyrisperidonu niż u osób słabo metabolizujących, to farmakokinetyki rysperydonu i 9-hydroksy-risperidonu łącznie (tzw. aktywna frakcja przeciwpsychotyczna), po podaniu dawki jednorazowej i wielokrotnych dawkach są podobne w obu populacjach.

Inną ścieżką metaboliczną rysperydonu jest N-dealkilacja. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że rysperydon w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje znacząco metabolizmu leków ulegających przemianom katalizowanym przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 i CYP 3A5. W okresie tygodnia od chwili podania, 70% dawki jest wydalane z moczem, a 14% z kałem. W moczu, rysperydon oraz 9-hydroksy-risperidon reprezentuje 35-45% dawki podanej doustnie. Pozostała część to niewykazujące aktywności metabolity. Faza eliminacji kończy się około 7 do 8 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu leku.

#### Liniowość

Właściwości farmakokinetyczne rysperydonu charakteryzują się liniowością w zakresie dawek 25 mg - 50 mg, wstrzykiwanych co 2 tygodnie.

#### Osoby w podeszłym wieku, osoby z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Badania dotyczące jednorazowej dawki wykazały istnienie większego stężenia w osoczu o średnio 43%, dłuższy okres półtrwania o 38% i zmniejszenie o 30% klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej u pacjentów w podeszłym wieku. Większe stężenia aktywnej frakcji przeciwpsychotycznej i zmniejszenie klirensu czynnej frakcji przeciwpsychotycznej o około 60% obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek. Stężenie rysperydonu w osoczu u pacjentów z niewydolnością wątroby było prawidłowe, jednakże średnie stężenie wolnej frakcji rysperydonu zwiększyło się u tych pacjentów o około 35%.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie stwierdzono związku między stężeniami czynnej frakcji przeciwpsychotycznej w osoczu a zmianami całkowitej punktacji skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) oraz całkowitej punktacji skali ESRS (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*) obserwowanymi podczas kolejnych wizyt w badaniach III fazy, których celem było określe-

	nie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku. <b>Płeć, rasa i palenie tytoniu</b> Analiza farmakokinetyki w populacji nie wskazuje na widoczny wpływ płci, rasy lub nawyku palenia tytoniu na farmakokinetykę rysperydonu lub czynnej frakcji przeciwpsychotycznej.
<b>Wskazania</b>	Produkt Rispolept Consta® jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<b>Dawkowanie</b> <b>Dorośli</b> <b>Dawka początkowa:</b> 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 Rispolept Consta®, natomiast u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami należy rozważyć większą dawkę produktu Rispolept Consta® – 37,5 mg. 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. Należy zapewnić wystarczająco skuteczną terapię doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia po wykonaniu pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta®. Risplept 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 Risplept Consta®. <b>Dawka podtrzymująca:</b> 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. <b>Pacjenci w wieku podeszłym:</b> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. U pacjentów nieprzyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie zalecana dawka wynosi 25 mg produktu Risplept Consta® co dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę doustnego rysperydonu przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć niższy schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniej doustnego rysperydonu powinni otrzymywać 25 mg produktu Risplept Consta®, natomiast u pacjentów leczonych wyższymi doustnymi dawkami należy rozważyć wyższą dawkę produktu Risplept Consta® – 37,5 mg. Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risplept Consta® do pojawienia się działania produktu. Dane kliniczne dotyczące zastosowania produktu Risplept Consta® u osób w podeszłym wieku są niewystarczające. Produkt Risplept Consta® należy stosować z ostrożnością u osób w podeszłym wieku. <b>Zaburzenia czynności nerek i wątroby:</b> Nie przeprowadzono badań produktu Risplept Consta® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. W przypadku konieczności zastosowania produktu Risplept 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 Risplept Consta® można podawać w postaci wstrzyknięć w dawce 25 mg co dwa tygodnie. Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risplept Consta® do poja-

	<p>wienia się działania produktu.</p> <p><b>Dzieci i młodzież:</b> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rispolept Consta® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><b>Sposób podania</b></p> <p>Produkt Rispolept Consta® należy podawać co dwa tygodnie w głębokiej, domięśniowej iniekcji w mięsień naramienny lub pośladowy, 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 pośladowy należy użyć 2-calowej igły, dokonując wstrzyknięć na zmianę raz w jeden, raz w drugi pośladek. Produktu nie wolno wstrzykiwać dożylnie.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>U pacjentów, którzy nie przyjmowali nigdy wcześniej rysperydonu w żadnej postaci zaleca się sprawdzenie tolerancji za pomocą doustnej postaci rysperydonu zanim rozpocznie się leczenie produktem Rispolept Consta®.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem:</b> 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.</p> <p><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. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wynosił 1,21 (0,7: 2,1). Średni wiek zmarłych pacjentów wynosił 86 lat (w przedziale od 67 do 100 lat). Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych, wykazały że u osób w podeszłym wieku z otępieniem leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi występuje również nieznacznie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do osób nieleczonych. Brak wystarczających danych, aby podać dokładną ocenę wielkości ryzyka. Nie jest też znana przyczyna zwiększonego ryzyka. Nie wiadomo, w jakim stopniu te wnioski dotyczą zwiększonej umieralności w badaniach obserwacyjnych mogą być przypisywane lekom przeciwpsychotycznym, w odniesieniu do niektórych cech pacjentów.</p> <p><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.</p> <p>Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patomechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz podawania rysperydonu jednocześnie z innymi silnymi diuretykami. 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.</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ang. <i>Cerebrovascular Adverse Events, CVAE</i>):</b> W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono około trzykrotne zwiększenie częstości ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Połączone dane z sześciu badań kontrolowanych placebo przeprowadzonych na grupach pacjentów, głównie w podeszłym wieku (wiek &gt; 65 lat) z otę-</p>

pieniem wykazały, że zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe (ciężkie i nie, łącznie) wystąpiły u 3,3% (33/1009) pacjentów leczonych rysperydonem oraz u 1,2% (8/712) pacjentów, którym podawano placebo. Iloraz szans (przy 95% przedziale ufności) wynosił 2,96 (1,34; 7,50). Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych ani innych populacji. Produkt Rispolept Consta® należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

**Niedociśnienie ortostatyczne:** W związku z tym, że rysperydon blokuje receptory alfa, może wystąpić niedociśnienie (niedociśnienie ortostatyczne), zwłaszcza podczas początkowej fazy leczenia. Kluczowe istotne niedociśnienie obserwowano po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych rysperydonem i lekami przeciwnadciśnieniowymi. 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 Rispolept Consta®, gdy istotnie klinicznie niedociśnienie się utrzymuje.

**Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza:** Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych w tym produkcie leczniczego Rispolept Consta® stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytozę po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadko (< 1/10 000 pacjentów). Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią i (lub) neutropenią w wywiadzie należy monitorować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Rispolept Consta® przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów < 1 x 10<sup>9</sup>/l) należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Rispolept Consta® i badać liczbę leukocytów, do czasu, gdy wynik będzie prawidłowy.

**Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe:** Działanie leków wykazujących właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów dopaminowych związane jest z występowaniem późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, zwłaszcza mięśni języka i (lub) mięśni twarzy. Wystąpienie objawów pozapiramidowych jest czynnikiem ryzyka 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 mioglobulinuria (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 Rispolept 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 Rispolept Consta®, stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenie przebiegu wcześniej występującej cukrzycy. W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniej zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Kwasica ketonowa była zgłaszana bardzo rzadko, a śpiączka cukrzycowa rzadko. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpsychotycznej. U pacjentów leczonych jakimkolwiek atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym produktem leczniczym Rispolept Consta®, należy obserwować objawy hiperglikemii (takie jak: polidypsja, poli-



ria, nadmierne tężnienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać, czy nie pogarsza się u nich kontrola glikemii.

**Zwiększenie masy ciała:** Podczas stosowania produktu leczniczego Rispolept 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. Rispolept 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 Rispolept Consta® u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub z innymi stanami, które mogą obniżać próg drgawkowy.

**Priapizm:** W związku z działaniem blokującym receptor alfa-adrenergiczny podczas leczenia produktem leczniczym Rispolept Consta® może wystąpić priapizm.

**Regulacja temperatury ciała:** Lekiem przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w przypadku przypisywania produktu Rispolept 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.

**Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa:** Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 Rispolept Consta® należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

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

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

**Zaburzenia czynności nerek i wątroby:** Przeprowadzono badania nad rysperydonem podawanym doustnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, jednakże w przypadku produktu Rispolept Consta® nie wykonywano takich badań, dlatego należy zachować ostrożność podając go pacjentom z tej grupy.

**Podawanie leku:** Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu Rispolept Consta® do naczynia krwionośnego.

**Substancje pomocnicze:** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. właściwie jest wolny od sodu.

<p><b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b></p>	<p><b>Ciąża:</b> Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rysperydonu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego rysperydonu, lecz stwierdzano innego rodzaju toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Noworodki, które były narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym produktu Rispo-lept Consta) podczas trzeciego trymestru ciąży, są w grupie ryzyka działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Produktu leczniczego Rispo-lept Consta® nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bez-względnie konieczne.</p> <p><b>Karmienie piersią:</b> W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono przenikanie rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu do mleka. Wykazano również, że rysperydon i 9-hydroksyrysperydon także przenikają w małych ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Brak danych dotyczących działań niepożądanych występujących u niemowląt karmionych piersią. Dlatego należy rozważyć stosunek korzyści z karmienia piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.</p> <p><b>Płodność:</b> Jak w przypadku innych leków będących antagonistami receptorów D<sub>2</sub>, Rispo-lept Consta® zwiększa stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować wytwarzanie GnRH w podwzgórzu, co powoduje zmniejszenie wydzielania gonadotropin w przysadce. To z kolei, na skutek zaburzeń steroidogenezy w gonadach, może hamować czynności rozrodcze zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Nie stwierdzono takich działań w badaniach przedklinicznych.</p>
<p><b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p>	<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 takimi jak: leki przeciwartmyczne klasy IA (np.: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: amitrypylina), czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np.: maprotylina), niektóre leki przeciwhistaminowe, inne leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki przeciwmalaryczne (np.: chinina i meflochina) oraz z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia), bradykardię lub z lekami hamującymi metabolizm wątrobowy rysperydonu. Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.</p> <p><b>Możliwość wpływu produktu Rispo-lept Consta® na inne leki:</b> 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. Rispo-lept Consta® może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to skojarzenie wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków. 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><b>Możliwość wpływu innych leków na produkt Rispo-lept Consta®:</b> 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. W przypadku rozpoczęcia lub przerwania leczenia karbamazepiną lub innymi lekami indukującymi enzym wątrobowy CYP 3A4 i (lub) glikoproteinę P (P-gp), lekarz powinien ponownie określić dawkowanie produktu leczniczego Rispo-lept Consta®. Fluoksetyna i paroksetyna, inhibitory CYP 2D6 zwiększają stężenia rysperydonu w osoczu krwi, ale w mniejszym stopniu jego czynnej frakcji przeciwpsychotycznej. Oczekuje się, że inne inhibitory CYP 2D6, takie jak chinidyna mogą wpływać w podobny sposób na stężenia rysperydonu w osoczu. Jeżeli rozpoczyna się lub kończy równoczesne stosowanie fluoksetyny lub paroksetyny z rysperydonem, lekarz powinien ponownie ocenić dawkowanie Rispo-lept Consta®. 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 feno-</p>

	<p>tiazyny, 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><b>Dzieci i młodzież:</b> Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.</p>
<p><b>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</b></p>	<p>Rispolept Consta® może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ nerwowy i zaburzenia widzenia. Dlatego pacjentom należy doradzać powstrzymanie się od prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn do czasu poznania ich indywidualnej wrażliwości na lek.</p>
<p><b>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</b></p>	<p>W celu zapewnienia pomyślnego podania produktu Rispolept Consta® i uniknięcia trudności z zastosowaniem urządzenia, należy szczegółowo (krok po kroku) zapoznać się z „Instrukcją użytkownika urządzenia”. Do przygotowywania zawiesiny produktu Rispolept Consta®, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w fiolkach, należy używać wyłącznie rozpuszczalnika znajdującego się w ampułkostrzykawce dołączonej do opakowania. Zawiesinę należy podawać używając wyłącznie odpowiedniej igły do podania do mięśnia pośladkowego [igła 2 cale (50 mm)] lub do mięśnia naramiennego [igła 1cal (25 mm)] znajdującej się razem z lekiem w opakowaniu. Nie wolno zastępować żadnego ze składników zestawu znajdującego się w opakowaniu. Aby upewnić się, że pacjent otrzymał właściwą dawkę rysperydonu, należy podać mu całą zawartość fiołki. Podanie tylko części jej zawartości może być równoznaczne z faktem, że pacjent nie otrzyma właściwej dawki rysperydonu. Zaleca się podanie zawiesiny natychmiast po jej sporządzeniu. Przed sporządzeniem zawiesiny wyjąć opakowanie produktu Rispolept Consta® z lodówki i pozostawić na około 30 minut.</p> <p>Zawartość opakowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jedna fiołka zawierająca Rispolept Consta®, proszek (mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu);</li> <li>• jedno urządzenie Alaris SmartSite do bezigłowego dostępu do fiołki i sporządzania zawiesiny;</li> <li>• jedna ampułkostrzykawka zawierająca rozpuszczalnik dla produktu Rispolept Consta®;</li> <li>• 2 igły Needle-Pro do wstrzykiwań-domięśniowych:</li> <li>• igła Needle-Pro 21G UTW 1 cal (0,8 mm x 25 mm), z zabezpieczeniem igły, do wstrzykiwań do mięśnia naramiennego.</li> <li>• igła Needle-Pro 20G 2”TW 2 cale (0,9 mm x 50 mm), z zabezpieczeniem igły, do wstrzykiwań do mięśnia pośladkowego).</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oderwać kolorową nakrywkę z tworzywa sztucznego z fiołki. Nie zdejmować szarego gumowego korka. Przetrzeć z góry gumowy szary korek gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.</li> <li>2. Rozerwać opakowanie zawierające urządzenie do bezigłowego dostępu do fiołki -SmartSite i wyjąć je, trzymając za biały łącznik typu luer i osłonkę. Nigdy nie dotykać kolca urządzenia do bezigłowego dostępu do fiołki.</li> <li>3. Bardzo istotne jest prawidłowe zamocowanie urządzenia do bezigłowego dostępu do fiołki - SmartSite na fiołce, aby rozpuszczalnik nie wyciekał podczas wprowadzania do fiołki. Postawić fiołkę na twardej powierzchni. Trzymać fiołkę u podstawy. Ustawić urządzenie do bezigłowego dostępu do fiołki – SmartSite pionowo nad fiołką, tak aby kolec znalazł się po środku gumowego korka fiołki. Wcisnąć w dół kolec urządzenia do bezigłowego dostępu do fiołki – SmartSite w środek gumowego korka fiołki, aż urządzenie mocno zatrzaśnie się na szczycie fiołki.</li> <li>4. Przed przyłączeniem ampułkostrzykawki do urządzenia do bezigłowego dostępu do fiołki - SmartSite chwycić fiołkę u podstawy, przetrzeć miejsce połączenia urządzenia (niebieskie kółko) gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.</li> </ol>

5. Ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem ma białe zakończenie składające się z 2 części: białego kołnierza i gładkiej białej nasadki. Aby otworzyć ampułkostrzykawkę należy trzymając za biały kołnierz zerwać białą nasadkę (NIE NALEŻY PRZEKRĘCAĆ ANI ODCINAĆ BIAŁEJ NASADKI). Zdjąć białą nasadkę razem ze znajdującą się we wnętrzu gumową końcówką. Podczas wszystkich etapów montażu należy trzymać ampułkostrzykawkę wyłącznie za biały kołnierz znajdujący się na końcu ampułkostrzykawki. Trzymanie za biały kołnierz zapobiegnie odłączeniu się go i zapewni dobre połączenie z ampułkostrzykawką. Należy uważać, aby nie montować elementów zbyt forsownie. Zbyt forsowne łączenie może spowodować, że części składowe ampułkostrzykawki mogą się poluzować z korpusu ampułkostrzykawki.
6. Trzymając ampułkostrzykawkę za biały kołnierz należy włożyć i docisnąć koniec ampułkostrzykawki w niebieskie kółko urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki – SmartSite i przekręcić ją ruchem zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aby zablokować połączenie ampułkostrzykawki z urządzeniem do bezigłowego dostępu do fiolki - SmartSite (unikając zbyt forsownego ruchu). Podczas złączania, przytrzymać osłonkę urządzenia, aby zapobiec jej obracaniu się. Ampułkostrzykawkę oraz urządzenie do bezigłowego dostępu do fiolki - SmartSite trzymać w jednej linii.
7. Wstrzyknąć do fiolki całą zawartość ampułkostrzykawki zawierającej rozpuszczalnik.
8. Wstrząsać fiolką INTENSYWNIE, trzymając wciśnięty trzon tłoka kciukiem, przez co najmniej 10 sekund, w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny. Zawiesina jest właściwie wymieszana, gdy jest jednorodna, gęsta, ma kolor mleka. Mikrokapsułki będą widoczne w płynie, lecz nie mogą pozostawać w stanie suchym. PO SPORZĄDZENIU ZAWIESINY, LEKU NIE WOLNO PRZECHOWYWAĆ, GDYŻ MOŻE SIĘ WYTRĄCAĆ OSAD.
9. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać POWOLI z fiolki do ampułkostrzykawki całą objętość zawiesiny. Oderwać część etykiety w miejscu perforacji i w celu identyfikacji nakleić oderwaną naklejkę na ampułkostrzykawkę.
10. Trzymając za biały kołnierz ampułkostrzykawki należy odkręcić ampułkostrzykawkę od urządzenia do bezigłowego dostępu do fiolki - SmartSite. Usunąć zarówno fiolkę, jak i urządzenie do bezigłowego dostępu do fiolki we właściwy sposób.
11. Otworzyć opakowanie z igłami i wybrać odpowiednią igłę dostarczoną w zestawie. NIE dotykać części łączącej igłę, dotykać jedynie przezroczystą osłonkę igły:
  - a. do wstrzyknięcia w MIĘSIENI POŚLADKOWY, użyć igłę 20G 2"TW 2 cale [ 0,9 mm x 50 mm (dłuższa igła z żółtą końcówką)].
  - b. do wstrzyknięcia w MIĘSIENI NARAMIENNY, użyć igłę 21G UTW 1 cal [ 0,8 mm x 25 mm (krótsza igła z zieloną końcówką)].
12. Aby zapewnić jałowość nie należy dotykać końcówki typu luer pomarańczowego zabezpieczenia igły Needle-Pro. Trzymając ampułkostrzykawkę za biały kołnierz, delikatnym ruchem obrotowym w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, połączyć końcówkę typu luer pomarańczowego zabezpieczenia igły Needle-Pro z ampułkostrzykawką.
13. Trzymając ampułkostrzykawkę nadal za biały kołnierz należy chwycić za przezroczystą osłonkę igły i przymocować solidnie igłę do końcówki pomarańczowego zabezpieczenia igły Needle-Pro, wciskając i przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara. Przymocowanie igły zapewni bezpieczne połączenie pomiędzy igłą i pomarańczowym zabezpieczeniem igły Needle-Pro, podczas kolejnych etapów postępowania.
14. Przed Podaniem Produktu Rispolept Consta® konieczne Jest Wstrząśnięcie Leku W Związku Z Możliwością Ponownego Pojawienia Się Osadu Po Sporządzeniu Zawiesiny. Mikrokapsułki Należy Rozpuszczać Przez Intensywne Wstrząsanie Ampułkostrzykawką. Mikrokapsułki Należy Rozpuszczać Przez Intensywne Wstrząsanie Przed Podaniem Produktu Rispolept Consta® konieczne Jest Wstrząśnięcie Leku W Związku Z Możliwością Ponownego Pojawienia Się Osadu Po Sporządzeniu Zawiesiny. Mikrokapsułki Należy Rozpuszczać Przez Intensywne Wstrząsanie Ampułkostrzykawką.
15. Trzymając ampułkostrzykawkę za biały kołnierz należy zdjąć przezroczystą osłonkę z igły. NIE PRZEKRĘCAĆ osłonki, ponieważ połączenia typu luer mogłyby się obluźnić.
16. Delikatnie postukać w ampułkostrzykawkę tak, aby przesunąć pęcherzyki powietrza do końcówki ampułkostrzykawki. Usunąć powietrze z ampułkostrzykawki przez naciśnięcie trzonu tłoka (ampułkostrzykawki), ostrożnie i powoli, trzymając igłę

w pozycji pionowej. Wstrzyknąć niezwłocznie całą zawartość ampułkostrzykawki domięśniowo w wybrany mięsień pośladkowy lub naramienny pacjenta. Wstrzyknięcia w mięsień pośladkowy należy dokonać w górny zewnętrzny kwadrant pośladka. NIE PODAWAĆ DOŻYLNIE.

17. Po wstrzyknięciu, wcisnąć jedną ręką igłę w pomarańczowe zabezpieczenie igły Needle-Pro. Należy jedną ręką DELIKATNIE naciskać pomarańczowe zabezpieczenie igły Needle-Pro o płaską powierzchnię. W CZASIE NACISKANIA POMARAŃCZOWEGO ZABEZPIECZENIA IGŁY NEEDLE-PRO, IGŁA MOCNO SIĘ W NIM ZAGŁĘBIA. Przed usunięciem igły, należy sprawdzić wzrokowo, czy igła całkowicie schowała się w pomarańczowym zabezpieczeniu igły Needle-Pro. Usunąć igłę w odpowiedni sposób. Usunąć również drugą (nieużywaną) igłę dostarczoną w opakowaniu. Nie używać повторно: Sprzęty medyczne są wykonane z surowców o specjalnych właściwościach aby działały jak zamierzono. Właściwości te zostały sprawdzone tylko do jednokrotnego użycia. Wszelkie próby wykorzystania urządzenia do kolejnego użycia mogą prowadzić do jego uszkodzenia lub pogorszenia jego działania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

### 3.1.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku, produkt leczniczy Rispolept Consta® jest refundowana w warunkach polskich (MZ 23/04/2015).

### 3.2. Status refundacyjny komparatorów produktu leczniczego Xeplion® refundowanych w warunkach polskich

Tabela 14. Refundowane komparatory produktu leczniczego Xeplion® dostępne w Polsce (MZ 23/04/2015).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Risperidonum	Rispolept Consta, ów 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	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	577,80	634,36	634,36	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	3,20
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	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	433,35	478,89	478,89	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	3,20
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	288,90	323,43	319,26	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	7,37

### 3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.4. Spis tabel

Tabela 1. Typy schizofrenii według klasyfikacji ICD-10 i DSM-IV-TR (ICD-10 2008, Kiejna 2014). .....	19
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne schizofrenii (Kiejna 2014, Tandon 2013).....	20
Tabela 3. Czynniki wpływające na rokowanie w schizofrenii (Krzystanek 2007) .....	30
<b>[REDACTED]</b> .....	<b>[REDACTED]</b>
<b>[REDACTED]</b> .....	<b>[REDACTED]</b>
Tabela 5. Zalecane dawkowanie olanzapiny i rysperydonu (LPIIG 2012).....	40
Tabela 6. Opis Ocenianej interwencji - Xeplion® (palmitynian paliperidonu) (ChPL Xeplion® 2015). .	44
Tabela 7. Dawki rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu i dawki produktu leczniczego XEPLION, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperidon w stanie stacjonarnym.....	47
Tabela 8. Leczenie rekomendowane przez Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists w zależności od fazy choroby (RANZCP 2005).....	63
Tabela 9. Leczenie rekomendowane przez The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT 2010).....	65
Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie produktu leczniczego Xeplion®.....	70
Tabela 11. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla palmitynianu paliperidonu. ....	71
Tabela 12. Zestawienie potencjalnych refundowanych komparatorów.....	77
Tabela 13. 1.1. Opis komparatora – Rispolept Consta® (rysperydon) (ChPL Rispolept Consta® 2014). 91	91
Tabela 14. Refundowane komparatory produktu leczniczego Xeplion® dostępne w Polsce (MZ 23/04/2015). ....	101

### 3.5. Spis wykresów

Wykres 1. Algorytm leczenia pacjentów ze schizofrenią (TMAP 2008). .....	67
--	----

### 3.6. Spis ilustracji

<b>[REDACTED]</b> .....	<b>[REDACTED]</b>
<b>[REDACTED]</b> .....	<b>[REDACTED]</b>