

Brekspiprazol (Rxulti<sup>®</sup>/Rexulti<sup>®</sup>)  
w leczeniu schizofrenii u dorosłych  
pacjentów po nieskuteczności  
lub złej tolerancji lub w przypadku  
przeciwwskazań do terapii innymi  
lekami przeciwpsychotycznymi  
II generacji

Analiza problemu decyzyjnego

#### Autorzy

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

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Lundbeck Poland Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	3
Streszczenie .....	4
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	8
2.2 Klasyfikacja .....	8
2.3 Etiologia i patogenezę .....	8
2.4 Rozpoznanie .....	9
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	10
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	12
2.7 Aktualne postępowanie medyczne .....	14
<b>3 Schemat PICOS .....</b>	<b>17</b>
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej .....	17
3.2 Interwencja .....	17
3.2.1 Charakterystyka interwencji .....	17
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce .....	24
3.3 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
3.4 Warunki refundacji dla brekspiprazolu .....	30
3.5 Komparator .....	38
3.5.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	39
3.5.2 Charakterystyka komparatorów .....	40
3.6 Efekty zdrowotne .....	76
3.7 Rodzaj i jakość dowodów .....	78
<b>4 Podsumowanie .....</b>	<b>79</b>
<b>5 Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych .....</b>	<b>80</b>
<b>6 Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu schizofrenii – na dzień na 8 grudnia 2022 r. ....</b>	<b>81</b>
<b>7 Aneks 3. Opis skal wykorzystywanych w ocenie stanu pacjenta .....</b>	<b>101</b>
Spis rysunków .....	103
Spis tabel .....	104
Bibliografia .....	106

# Wykaz skrótów i akronimów

APD	analiza problemu decyzyjnego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i> )
CBT	terapia poznawczo-behawioralna (ang. <i>cognitive behavioral therapy</i> )
CGI-I	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity of Illness scale</i> )
CGI-S	skala ogólnego stanu klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impressions improvement</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EPS	objawy pozapiramidowe (ang. <i>Extrapyramidal Symptoms</i> )
GGN	górną granicę normy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
NMS	złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i> )
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PCR	potencjalnie istotne kryteria (ang. <i>potentially clinically relevant</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
TEAE	działania niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> )

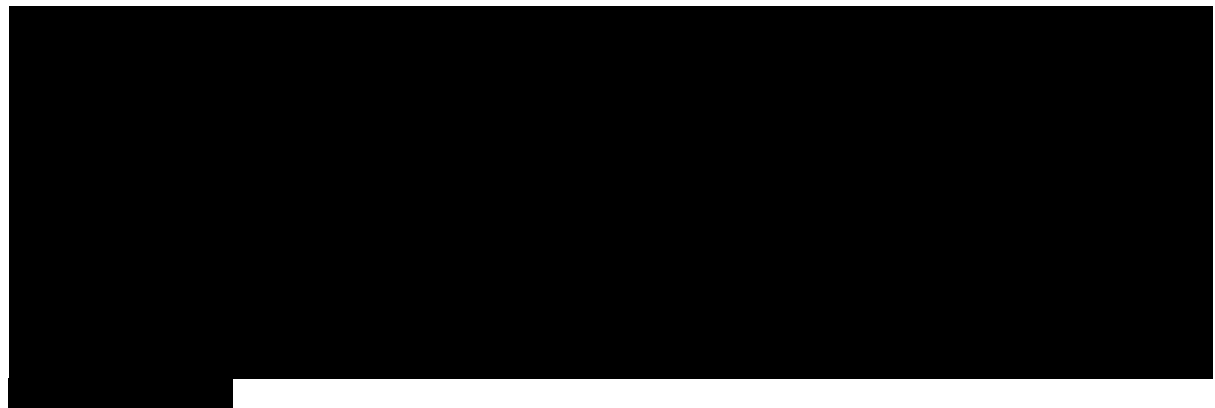
# Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych brekspiprazolu (Rxulti®/Rexulti®) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

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

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

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



Podstawę w leczeniu schizofrenii stanowi leczenie farmakologiczne prowadzące do redukcji objawów i osiągnięcia remisji choroby. Dodatkowym istotnym celem terapii jest zapobieganie nawrotom choroby, osiągane poprzez dalsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ramach tzw. leczenia podtrzymującego. Ze względu na czas takiego leczenia duże znaczenie w tym okresie ma nie tylko skuteczność leku, ale również jego tolerancja oraz częstość występowania działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem. Z tego względu tolerancja leku jest istotnym czynnikiem rozważanym podczas doboru terapii przeciwpsychotycznej do pacjenta.

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

- Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji – starsze leki, których mechanizm działania jest oparty na blokadzie receptorów dopaminowych w mózgu. Do tej grupy leków zaliczane są np. chloropromazyna, flufenazyna, haloperydol, trifluoperazyna, tiotiksen
- Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji – poza oddziaływaniem na przekątnictwo dopaminowe, leki drugiej generacji wpływają również na poziom serotoniny. Mogą być wykorzystywane w leczeniu schizofrenii u pacjentów, którzy słabo tolerowali terapię lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji bądź u których nie wystąpiła odpowiedź na taką terapię. Do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji należą m.in.: asenapina, amisulpryd,

klozapina, iloperydon, lumateperon, **lurazydon**, **olanzapina**, paliperydon, kwetiapina, rysperydon i zyprazydon. Niektóre leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji pobudzają przekąźnictwo dopaminowe w wybranych częściach mózgu. Przykładami takich leków są: **brekspiprazol**, **arypiprazol** i **kariprazyna**.

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

Brekspiprazol należy do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, będących częściowymi agonistami receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub> oraz antagonistami receptora 5-HT<sub>2A</sub>. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Rxulti<sup>®</sup>, lek ten jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych. Brekspiprazol nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych i nie podlegał wcześniejszym ocenom przez AOTMiT. Leczenie brekspiprazolem jest nie tylko powiązane z istotną klinicznie poprawą funkcjonowania u pacjentów ze schizofrenią, ale również charakteryzuje się dobrą tolerancją, a działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Dzięki temu poprawa funkcjonowania może utrzymywać się przez długi czas. Terapia brekspiprazolem jest powiązana zarówno z wysokim odsetkiem odpowiedzi funkcjonalnej, jak i remisji społecznej.

Odnaleziono 6 zestawów rekomendacji nie starszych niż 5 lat, wydanych przez następujące towarzystwa naukowe i agencje opracowujące wytyczne praktyki klinicznej: EPA (2 publikacje), APA, BAP, PTP. Jeden z zestawów, Canadian Schizophrenia Guideline, opracowany został w we współpracy przez panel ekspercki. Wytyczne odnoszą się do leczenia schizofrenii na różnych jej etapach i przy zmiennych objawach. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie w schizofrenii leków przeciwpsychotycznych. Jako lek domyślny przy schizofrenii odpornej na leczenie prezentowana jest klozapina. Z powodu jej skutków ubocznych klozapina jest w większości przypadków rekomendowana dopiero po wcześniejszym przetestowaniu innych leków przeciwpsychotycznych; m.in. APA 2022 podkreśla, że jej wpływ na funkcje poznawcze wypada niekorzystnie w porównaniu do wielu innych leków, co należy brać pod uwagę podczas wyboru terapii.

Z wyłączeniem klozapiny żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wyróżnia się skutecznością spośród innych. Wytyczne skupiające się na pacjentach z objawami negatywnymi i wpływie terapii na funkcje poznawcze preferencyjnie przedstawiają grupę leków drugiej generacji, do której należy brekspiprazol [EPA 2021, EPA 2022, PTP 2019], natomiast APA 2020, BAP 2019, Canadian Schizophrenia Guidelines 2017 kładą nacisk na indywidualny dobór terapii i nie prezentują leków przeciwpsychotycznych pierwszej ani drugiej generacji jako domyślnie preferowanych. W praktyce klinicznej, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w schizofrenii stosowane są liczne leki przeciwpsychotyczne pierwszej oraz drugiej generacji oraz leki długodziałające, przy czym większość przepisywanych substancji stanowią leki drugiej generacji (63%).

Obecnie w Polsce dostępnych jest kilkanaście leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji z leczeniem schizofrenii jako głównym wskazaniem refundacyjnym. Dodatkowo kilka leków pierwszej lub drugiej generacji, stosowanych w leczeniu schizofrenii, jest refundowanych we wskazaniu „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. Przy wyborze komparatorów zdecydowano się porównać brekspiprazol do leków dołączonych do listy refundacyjnej w ostatnich latach, lurazydonu i kariprazyny. Ponadto porównano brekspiprazol do leków najczęściej refundowanych we wskazaniu schizofrenia w latach 2014-2019: aripiprazolu, olanzapiny i rysperydonu. Wszystkie komparatory, podobnie jak brekspiprazol, należą do grupy leków drugiej generacji.

Zgodnie z nomenklaturą opartą na neuronauce (ang. Neuroscience-based Nomenclature), leki przeciwpsychotyczne skategoryzować można jako:

- Antagonistów receptora dopaminowego D<sub>2</sub>: flufenazyna, haloperidol, perfenazyna, pimozyd
- Antagonistów receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i serotoninowego typu 2 (5-HT<sub>2</sub>): chlorpromazyna, iloperydon, loksapina, **lurazydon**, **olanzapina**, tioryzadyna, trifluoperazyna, zyprazydon

- Częściowych agonistów receptora dopaminowego D2 i 5-HT1A i antagonistów receptora

5-HT2A: **arypiprazol, brekspiprazol, kariprazyna**

- Antagonistów receptorów 5-HT2A, D2 oraz norepinefryny (NE): asenapina
- Antagonistów receptorów 5-HT2A, D2 oraz NE  $\alpha$ 2: klozapina, paliperydon, **rysperydon**
- Antagonistów receptorów 5-HT2A, D2 oraz inhibitor transportera wychwyty zwrotnego NE: kwetia-pina [APA 2021].

Wybór komparatorów kariprazyny pozwala na jednoczesne porównanie brekspiprazolu do leków z tej samej grupy biorąc pod uwagę mechanizm ich działania, (tj. aripiprazolu, kariprazyny) jak i do leków z dwóch innych grup leków przeciwpsychotycznych (lurazydon, olanzapina oraz rysperydon).

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli chorzy na schizofrenię po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, pacjenci mogą być w fazie zaostrzenia objawów lub fazie leczenia podtrzymującego;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi terapia brekspiprazolem;
- (C) komparatory, które stanowią aripiprazol, olanzapina, rysperydon, lurazydon i kariprazyna;
- (O) efekty zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności: PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S – skala ogólnego stanu klinicznego (ang. Clinical Global Impressions improvement), CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. Clinical Global Impression-Severity of Illness scale), odpowiedź na leczenie, częstość nawrotów, hospitalizacja, zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności, zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny;
  - z zakresu bezpieczeństwa: dowolne zdarzenia niepożądane, zgony.
- (S) typ badań, tj.
  - W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej: przeglądy systematyczne i randomizowane kontrolowane badania kliniczne
  - W ramach analizy bezpieczeństwa: badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne i badania obserwacyjne

# 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych brekspiprazolu (Rxulti®/Rexulti®) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

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

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

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

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



## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

### 2.2 Klasyfikacja

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

Tab. 1 Klasyfikacja Schizofrenii według ICD-10

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

### 2.3 Etiologia i patogeneza

Schizofrenia jest złożonym, heterogenicznym zespołem zaburzeń behawioralnych i poznawczych, którego patogeneza nie została jednoznacznie określona. Dowody naukowe wskazują, że źródłem schizofrenii może być zakłócenie rozwoju mózgu wynikające z czynników genetycznych i/lub środowiskowych. Według jednej z teorii do powstawania objawów psychotycznych przyczynia się dysfunkcja neuroprzekątnictwa dopaminergicznego. Istnieją jednak dowody z badań klinicznych, wskazujące na zaangażowanie w proces po-

wstawania objawów szerszego obszaru mózgu i większej ilości mechanizmów. Pojawiają się dowody na to, że zaburzenia funkcji synaptycznych mogą leżeć u podstaw nieprawidłowości w łączności neuronalnej, prawdopodobnie z udziałem interneuronów, ale dokładny charakter, lokalizacja i czas tych zdarzeń jest niepewny. [Owen 2016]

## 2.4 Rozpoznanie

Schizofrenia jest diagnozowana na podstawie wywiadu i badania stanu psychicznego; nie ma możliwości potwierdzenia choroby za pomocą testów diagnostycznych ani pomiaru biomarkerów. Schizofrenia zwykle objawia się psychozą, a głównym rozpoznaniem różnicowym w klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM5) są psychozy afektywne (zaburzenie afektywne dwubiegunowe z cechami psychotycznymi i duże zaburzenie depresyjne z cechami psychotycznymi), inne blisko spokrewnione psychozy nieafektywne (zaburzenie schizoafektywne, zaburzenie schizofreniczne, zaburzenie urojeniowe, krótkotrwałe zaburzenie psychotyczne i zaburzenie psychotyczne niewymienione nigdzie indziej), zaburzenia psychotyczne wywołane substancjami (alkoholem bądź innymi substancjami) oraz zaburzenia psychotyczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia. W diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę czas trwania choroby, charakter i schemat nadużywania substancji towarzyszących, współwystępowanie depresji lub manii oraz obecność choroby somatycznej. [Owen 2016]

Diagnozę schizofrenii według kryteriów DSM5 można postawić jeśli:

- Występują dwa (lub więcej) z poniższych objawów, każdy obecny przez znaczną część czasu w okresie 1 miesiąca (lub krócej, jeśli leczenie zakończyło się powodzeniem). Co najmniej jednym z objawów muszą być urojenia, halucynacje lub dezorganizacja mowy:
  - Urojenia
  - Halucynacje
  - Zdezorganizowana mowa (np. częste wykolejanie się lub niespójność)
  - Rażąco zdezorganizowane lub katatoniczne zachowanie
  - Objawy negatywne (tj. Zmniejszona ekspresja emocjonalna lub niechęć)
- Ciągłe oznaki zaburzeń utrzymują się przez co najmniej 6 miesięcy, w czasie których:
  - musi występować co najmniej 1 miesiąc objawów (lub krócej w przypadku skutecznego leczenia), które spełniają powyższe kryteria (tj. należą do symptomów fazy aktywnej)
  - mogą występować okresowe objawy prodromalne bądź rezydualne
  - oznaki zaburzenia mogą objawiać się wyłącznie objawami negatywnymi lub dwoma lub więcej wymienionymi powyżej objawami występującymi w postaci osłabionej.

- Przez znaczną część czasu od początku zaburzenia poziom funkcjonowania w jednym lub kilku głównych obszarach, takich jak praca, relacje międzyludzkie lub dbanie o siebie, jest wyraźnie niższy od poziomu funkcjonowania w tych obszarach przed wystąpieniem choroby. W przypadku gdy choroba ma początek w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania nie dochodzi do osiągnięcia oczekiwanego poziomu funkcjonowania w zakresie relacji interpersonalnych, osiągnięć akademickich lub zawodowych).
- Wykluczono zaburzenie schizoafektywne oraz zaburzenie depresyjne lub dwubiegunowe z cechami psychotycznymi.
- Zakłóceń funkcjonowania nie można przypisać fizjologicznym skutkom działania substancji (np. narkotyku, leku) ani innego stanu medycznego.
- Jeśli w wywiadzie występowały zaburzenia ze spektrum autyzmu lub zaburzenia komunikacji o początku w dzieciństwie, dodatkowe rozpoznanie schizofrenii stawia się tylko wtedy, gdy oprócz innych wymaganych objawów schizofrenii przez co najmniej 1 miesiąc występują wyraźne urojenia lub omamy (lub mniej, jeśli leczenie zakończyło się powodzeniem). [DSM5]

## 2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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

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

### Faza prodromalna

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

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

Objawy prodromalnej schizofrenii obejmują:

- izolację społeczną
- brak motywacji
- lęk
- drażliwość
- trudności z koncentracją

- zmiany w wykonywaniu codziennych czynności
- problemy ze snem
- zaniedbywanie higieny osobistej
- nieobliczalne zachowanie
- łagodne lub słabo uformowane halucynacje

Według autorów opracowania z 2018 r. aż 73% osób ze schizofrenią doświadcza fazy prodromalnej, zanim rozwiną się u nich charakterystyczne objawy schizofrenii. Niestety identyfikacja osób w fazie prodromalnej w dalszym ciągu sprawia duże trudności. [Conroy 2018], [MNT 2022]

### **Faza aktywna**

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

Aktywna schizofrenia lub aktywna psychoza obejmuje objawy, takie jak:

- halucynacje, w tym widzenie, słyszenie, wążanie lub czucie rzeczy, których inni nie odczuwają
- urojenia, które są fałszywymi pojęciami lub ideami, w które dana osoba wierzy, nawet jeśli przedstawiono im dowody przeciwne
- dezorientowane i dezorganizowane myśli
- nieuporządkowana lub pomieszana mowa
- nadmierna ruchliwość
- mamrotanie
- śmianie się do siebie
- apatia lub otępienie emocjonalne [MNT 2022]

### **Schizofrenia rezydualna**

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

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

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

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

Objawy rezydualnej schizofrenii obejmują:

- wycofanie społeczne

- trudności z koncentracją
- trudności w planowaniu i uczestnictwie w zajęciach
- zmniejszona mimika twarzy lub jej brak
- płaski, monotony głos
- ogólny brak zainteresowania [MNT 2022]

## 2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

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

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawę w leczeniu schizofrenii stanowi leczenie farmakologiczne, prowadzące do redukcji objawów i osiągnięcia remisji choroby. Dodatkowym istotnym celem terapii jest zapobieganie nawrotom choroby, osiągane poprzez dalsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych w ramach tzw. leczenia podtrzymującego. Ze względu na czas takiego leczenia duże znaczenie w tym okresie ma nie tylko skuteczność leku, ale również jego tolerancja oraz częstość występowania działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem [Ascher-Svanum 2010].

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

- Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji – starsze leki, których mechanizm działania jest oparty na blokadzie receptorów dopaminowych w mózgu. Do tej grupy leków zaliczane są:
  - chlorpromazyna
  - flufenazyna
  - haloperydol
  - trifluoperazyna
  - tiotiksen
- Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji – poza oddziaływaniem na przekąźnik dopaminowy, leki drugiej generacji wpływają również na poziom serotoniny. Mogą być wykorzystywane w leczeniu schizofrenii u pacjentów, którzy słabo tolerowali terapię lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji, bądź nie wystąpiła

u nich odpowiedź na taką terapię. Do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji należą:

- asenapina
- amisulpryd
- klozapina
- iloperydon
- lumateperon
- lurazydon
- olanzapina
- paliperydon
- kwetiapina
- rysperydon
- zyprazydon

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

- aripiprazol
- breksipirazol
- kariprazyna [MNT 2021]

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

W kontekście wyżej podanych informacji warto zaznaczyć, że leczenie breksipirazolem jest nie tylko powiązane z istotną klinicznie poprawą funkcjonowania u pacjentów ze schizofrenią, ale również charakteryzuje się dobrą tolerancją, a działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Dzięki temu poprawa funkcjonowania może utrzymywać się przez długi czas. Terapia breksipirazolem jest powiązana zarówno z wysokim odsetkiem odpowiedzi funkcjonalnej, jak i remisji społecznej. [Correll 2022, Citrome 2017]



Podczas gdy leki przeciwpsychotyczne pozostają podstawą leczenia, skuteczne leczenie schizofrenii wymaga, aby farmakoterapia była wspomagana poprzez wsparcie psychologiczne i społeczne. Taki model opieki obejmuje podejścia mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń, a także wsparcie zawodowe i edukacyjne oraz rehabilitację. Wymaga to wielodyscyplinarnego podejścia, w którym biorą udział różni pracownicy służby zdrowia i organizacje świadczące usługi w ramach opieki środowiskowej. Terapia psychologiczna jest wskazana przez aktualne brytyjskie wytyczne NICE, które zalecają, aby każdemu pacjentowi ze schizofrenią zaproponować leki przeciwpsychotyczne oraz terapię poznawczo-behawioralną (CBT) i interwencję rodzinną. Stosowanie CBT jest uzasadnione dowodami, że różne potencjalnie zmienne mechanizmy psychologiczne zwiększają ryzyko wystąpienia określonych objawów, jednak stopień skuteczności i opłacalności CBT w schizofrenii nie jest jednoznacznie określony. Postępowanie medyczne koncentruje się również na zdrowiu fizycznym: w szczególności stosowane są środki zapobiegawcze, takie jak porady dietetyczne, zalecanie ćwiczeń i pomoc w rzuceniu palenia, a dodatkowo monitorowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i metabolicznego. W wielu krajach opieka jest świadczona przez multidyscyplinarny zespół specjalistów ds. zdrowia psychicznego i koncentruje się zarówno na opiece zdrowotnej, jak i społecznej. [Owen 2016]

## 3 Schemat PICOS

### 3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Oszacowania dotyczące populacji zawarto w dokumencie BIA.

### 3.2 Interwencja

#### 3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 2 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące brekspiprazolu.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL RXULTI]. W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**Tab. 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	RXULTI, tabl. powl., 1 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002863 RXULTI, tabl. powl., 2 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002870 RXULTI, tabl. powl., 3 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002887 RXULTI, tabl. powl., 4 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002894
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX16
<b>Substancja czynna</b>	brekspiprazol
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie schizofrenii u dorosłych.

<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa brekspiprazolu to 1 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. Zakres zalecanej dawki docelowej wynosi od 2 mg do 4 mg raz na dobę.</p> <p>Zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta dawka brekspiprazolu może być zwiększona do 2 mg raz na dobę w dniach od 5. do 7., a następnie do 4 mg w dniu 8.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 4 mg.</p> <p>Zmiana z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol. Podczas zmiany z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol należy rozważyć stopniowe krzyżowe dobieranie dawki leku ze stopniowym odstawianiem wcześniej stosowanego leku podczas rozpoczynania leczenia brekspiprazolem.</p> <p>Zmiana z leczenia brekspiprazolem na inne leki przeciwpsychotyczne. Podczas zmiany z leczenia brekspiprazolem na inne leki przeciwpsychotyczne nie ma potrzeby stopniowego dobierania krzyżowego dawki leku, a przyjmowanie nowego leku przeciwpsychotycznego należy rozpocząć od najmniejszej jego dawki, jednocześnie odstawiając brekspiprazol. Należy brać pod uwagę, że stężenie brekspiprazolu w osoczu będzie się zmniejszało stopniowo, aż do całkowitej eliminacji leku z organizmu po 1 lub 2 tygodniach.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności brekspiprazolu w leczeniu schizofrenii u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Nie jest możliwe podanie wskazówek odnośnie do minimalnej skutecznej/bezpiecznej dawki w tej grupie pacjentów.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek jest zmniejszona do 3 mg raz na dobę.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (<math>\geq 7</math> w klasyfikacji Childa-Pugha) jest zmniejszona do 3 mg raz na dobę.</p> <p>Osoby o wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6</p> <p>U pacjentów o znanym wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6 wymagana jest zmiana dawki do połowy zalecanej dawki. Dalsze zmniejszenie dawki do jednej czwartej zalecanej dawki jest wymagane w przypadku pacjentów o znanym słabym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6, którzy przyjmując jednocześnie silne lub umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A4.</p> <p>Dostosowanie dawki z powodu interakcji</p> <p>Dostosowanie dawki należy przeprowadzić u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne inhibitory/leki indukujące CYP3A4 lub silne inhibitory CYP2D6. W razie odstawienia inhibitora/leku indukującego CYP3A4 lub CYP2D6 może być wymagany powrót dawki do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia. W razie pojawienia się działań niepożądanych pomimo dostosowania dawki produktu leczniczego RXULTI, należy ponownie rozważyć, czy konieczne jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego RXULTI i inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4.</p>
	<p>Pacjenci przyjmujący leki silnie indukujące cytochrom CYP3A4</p> <p>Jeśli brekspiprazol jest stosowany jednocześnie z lekami silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna), u pacjenta, u którego uzyskano stabilizację dzięki podawaniu brekspiprazolu, niezbędne jest stopniowe zwiększenie dawki dobowej brekspiprazolu do dwukrotnej zalecanej dawki brekspiprazolu w ciągu od 1 do 2 tygodni. Następnie, jeśli na podstawie od-</p>

<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Breksipirazol jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Uważa się, że w farmakologii breksipirazolu pośredniczy działanie modulujące w układach serotoniny i dopaminy, które łączy częściowo agonistyczne działanie w stosunku do receptorów serotoniny 5-HT <sub>1A</sub> i dopaminowego D <sub>2</sub> i oraz działanie antagonistyczne w stosunku do receptora serotoniny 5-HT <sub>2A</sub> z podobnym dużym powinowactwem do wszystkich tych receptorów (K <sub>i</sub> : od 0,1 nM do 0,5 nM). Breksipirazol wykazuje również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów noradrenergicznych α <sub>1B/2C</sub> z powinowactwem w tym samym pod-nanomolarnym zakresie K <sub>i</sub> (K <sub>i</sub> : od 0,2 nM do 0,6 nM).

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

Źródło: ChPL RXULTI; FDA Rexulti

### 3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 3 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 10.07.2015 r. Europejska Agencja Leków: 26.07.2018 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie schizofrenii u dorosłych - ChPL RXULTI, FDA Rexulti</li> <li>• Pomocniczo w leczeniu dużej depresji (MDD) - FDA Rexulti</li> </ul>
<b>Status leku sierocęgo</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania(ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL RXULTI; FDA Rexulti

W roku 2016 FDA zaaprobowało aktualizację ulotki Rexulti, tak, by uwzględniła informację o jego skuteczności w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Decyzja podyktowana była wynikami badań klinicznych, które wykazały statystycznie istotne ( $p < 0,0001$ ) wydłużenie czasu do nawrotu lub pogorszenia objawów w porównaniu do placebo [Otsuka 2016; Fleischhacker 2017]

### 3.2.1.2 Przeciwwskazania

Poniżej zestawiono wszystkie przeciwwskazania stosowania breksipirazolu:

- nadwrażliwość na substancję czynną
- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, niskopodstawiona hydroksypropyloce-

luloza, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, woda oczyszczona, hyprome-  
loza, talk, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek E 172 [ChPL RXULTI].

### 3.2.1.3 Przedawkowanie

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

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

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

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

### 3.2.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL RXULTI].

### 3.2.1.5 Działania niepożądane

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

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

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

Tab. 4. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych.

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Wysypka	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Obrzęk twarzy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			Próby samobójcze Myśli samobójcze	Uzależnienie od hazardu Impulsywne zachowanie Nadmierne objadanie się Kompulsywne zakupy Kompulsywne zachowania seksualne
Zaburzenia układu nerwowego		Akatzja Zawroty głowy Drżenie Sedacja	Parkinsonizm	Napady (padaczkowe) Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)
Zaburzenia serca				Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia naczyniowe			Choroba zakrzepowozatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Hipotensja ortostatyczna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności Ból w nadbrzuszu	Próchnica zębów Wzdęcie z oddawaniem gazów	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców Ból w kończynach	Ból mięśni	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				Zespół objawów odstawienia u noworodków

<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi <sup>1</sup>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Podwyższone ciśnienie krwi Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
------------------------------	---	--	---	--

<sup>1</sup> Klasyfikacja zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi opiera się na potencjalnie istotnych kryteriach (ang. Potentially clinically relevant, PCR)  $>1 \times$  górna granica normy (GGN).

Źródło: ChPL RXULTI

Objawy pozapiramidowe (ang. *Extrapyramidal Symptoms*, EPS)

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

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

Akatyzja

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

Częstość akatyzji w krótkoterminowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną (5,4%) była podobna do częstości występowania akatyzji w długoterminowych badaniach otwartych (5,7%) [ChPL RXULTI].

Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

niezwiązany z badanym lekiem. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków dokonanych samobójstw i prób samobójczych po wprowadzeniu leku do obrotu [ChPL RXULTI].

#### Wydłużenie odstępu QT

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

Wpływ stosowania brekspiprazolu w dawkach terapeutycznych (4 mg) i w dawkach większych niż terapeutyczna (12 mg) na odstęp QT oceniano u uczestników ze schizofrenią lub zaburzeniami 13 schizofektywnymi w randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (moksyflokscyna), prowadzonym w grupach równoległych. Analizy podgrup z tego badania sugerowały, że wydłużenie skorygowanego odstępu QT było większe u kobiet niż u mężczyzn [ChPL RXULTI].

#### Zwiększenie masy ciała

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

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

#### Prolaktyna

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



### Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

### Nudności

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

Pod względem różnic między płciami wśród uczestników otrzymujących brekspiprazol w badaniach krótkoterminowych obserwowano częstsze występowanie nudności (4,8% w porównaniu do 2,8%) i wymiotów (4,6% w porównaniu do 1,4%) u kobiet w porównaniu do mężczyzn. U uczestników otrzymujących placebo: częstość występowania nudności wynosiła 2,8% w przypadku mężczyzn w porównaniu do 3,2% w przypadku kobiet, a częstość występowania wymiotów wynosiła 3,0% w przypadku mężczyzn w porównaniu do 2,6% w przypadku kobiet [ChPL RXULTI].

#### 3.2.1.6 Kompetencje personelu

Ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami [ChPL RXULTI].

#### 3.2.2 Status refundacyjny w Polsce

Brekspiprazol (Rxulti®) nie jest obecnie refundowany w Polsce.

#### 3.2.3 Status refundacyjny za granicą

Zgodnie z danymi uzyskanymi od Wnioskodawcy (na dzień 03.08.2023 r.) brekspiprazol jest obecnie refundowany w następujących państwach europejskich: Czechy, Dania, Finlandia, Węgry, Włochy, Holandia, Norwegia, Słowenia, Szwajcaria.

### 3.3 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 07.12.2022 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione

polskie i europejskie lub ogólnoświatowe wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej, nie starsze niż 5 lat, dotyczące leczenia schizofrenii:

- *European Psychiatric Association (EPA) z 2015 r., 2021 r. i 2022 r. ( 2021 r. - dla objawów negatywnych; 2022 r. - ze względu na funkcje poznawcze)*
- *American Psychiatric Association (APA) z 2020 r.*
- *British Association for Psychopharmacology (BAP) z 2019 r.;*
- *Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) z 2019 r. (tylko objawy negatywne);*
- *Canadian Schizophrenia Guidelines z 2017 r.*

W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych opublikowanych w ostatnich 5 latach (2017-2022).

**Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
EPA 2021	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <p>U pacjentów wykazujących objawy negatywne powinny być leczone depresją, objawy pozytywne i skutki uboczne. Leczenie powinno być zgodne z dostępnymi wytycznymi.</p> <p>U pacjentów wykazujących objawy negatywne i z współistniejącą depresją należy rozważyć przejście na lek przeciwpsychotyczny z właściwościami antydepresantu.</p> <p>U pacjentów wykazujących objawy negatywne i z współistniejącą depresją należy rozważyć dodatkowe podawanie antydepresantu.</p> <p>Jeśli dodatkowe leczenie antydepresantem nie skutkuje poprawą związaną z objawami negatywnymi i/lub depresją, należy przerwać leczenie antydepresantem w celu uniknięcia polipragmacji.</p> <p>U pacjentów wykazujących objawy negatywne, które uznane zostały za wtórne względem objawów pozytywnych, leczenie lekami przeciwpsychotycznymi może zostać zoptymalizowane przez stosowanie się do istniejących rekomendacji dotyczących zakresu dawki i zmian leków.</p> <p>U pacjentów wykazujących objawy negatywne objawy, które uznane zostały za wtórne względem objawów pozytywnych, należy rozważyć próbę terapii kłozapiną.</p> <p>Jeśli u pacjenta wykazującego objawy negatywne pojawiają się efekty uboczne pozapiramidalne i/lub wzmożona senność, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego lub zmianę leku na niosący niższe ryzyko takich skutków ubocznych.</p> <p>U pacjentów wykazujących objawy negatywne, którzy leczeni są lekami prze-</p>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<p>ciwpsychotycznymi pierwszej generacji, należy rozważyć przejście na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.</p> <p>U pacjentów z objawami negatywnymi, jeśli nie zaobserwuje się poprawy dotyczącej objawów negatywnych po optymalizacji leczenia przeciwpsychotycznego, należy rozważyć dodatkowe leczenie antydepresantem po rozpatrzeniu ryzyka i zysków takiego rozwiązania. Ta rekomendacja dotyczy także pacjentów nie wykazujących objawów depresyjnych. Nie można natomiast przedstawić konkretnych rekomendacji dla pacjentów z pierwotnymi objawami negatywnymi. SSRIs** są najintensywniej przebadaną grupą leków, lecz obecnie dostępne dane nie pozwalają na rekomendację konkretnej klasy leków lub pojedynczego leku.</p>
EPA 2022	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <p>Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są rekomendowane ze względu na ich korzystny profil poznawczy w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji.</p> <p>Dla pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych, którym podawane są leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, powinno rozważyć się przejście na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.</p> <p>Nie wykazano jasnej wyższości żadnego z leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji względem leków z tej samej kategorii, jeśli chodzi o wpływ na funkcje poznawcze.</p> <p>Ponadto zalecenia dotyczyły terapii usprawniania poznawczego, a także trybu życia.</p> <p>Nowe leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, takie jak kariprazyna, breksipirazol czy lumateperon wykazują obiecujące wyniki dotyczące skuteczności pod względem wpływu na zdolności poznawcze, choć do ich pełnej oceny należy wykonać więcej badań.</p>
APA 2020*	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci ze schizofrenią powinni być leczeni lekami przeciwpsychotycznymi i monitorowani pod kątem skuteczności i skutków ubocznych (1A).</li> <li>2. Pacjenci z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych powinni kontynuować leczenie (1A).</li> <li>3. Proponowane jest kontynuowanie leczenia tym samym lekiem przeciwpsychotycznym u pacjentów z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (2B).</li> <li>4. U pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie należy zastosować klozapinę (1B).</li> </ol> <p><u>Zalecenia dotyczące wyboru leczenia farmakologicznego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wybór leku przeciwpsychotycznego zależy od wielu czynników specyficznych dla każdego chorego. Zalecany jest wywiad lekarski w celu ustalenia preferencji pacjenta dotyczących leczenia oraz wcześniejszych odpowiedzi na leczenie.</li> <li>2. Oparte na dowodach naukowych uszeregowanie leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji lub algorytmiczne podejście do wyboru leków nie jest możliwe ze względu na znaczną niejednorodność</li> </ol>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<p>badania kliniczne, ograniczoną liczbę porównań bezpośrednich oraz ograniczone dane z badań dla szeregu leków.</p> <p>3. Wśród leków przeciwpsychotycznych wytyczne APA wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki pierwszej generacji: chlorpromazynę, fluflenazynę, haloperydol, loksapinę, molindon, perfenazynę, pimozyd, tiorydazynę, tiotiksen, trifluoroperazynę;</li> <li>• leki drugiej generacji: aripiprazol, asenapinę, <b>brekspiprazol</b>, karyprazynę, klozapinę, iloperydon, lurazydon, olanzapinę, paliperydon, kwetiapinę, rysperydon, zyprazydon.</li> </ul>
BAP 2019	<p><u>Pierwszy epizod schizofrenii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niskie lub umiarkowane dawki leków przeciwpsychotycznych stanowią pierwszą linię leczenia schizofrenii. W większości przypadków pierwszego epizodu schizofrenii uzyskuje się dobrą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu leków.</li> <li>2. Nie ma wystarczających dowodów wskazujących na różnice w skuteczności leków przeciwpsychotycznych przy pierwszym epizodzie schizofrenii, chociaż niektóre leki (np. olanzapina, amisulpryd, rysperydon) mogą działać trochę lepiej niż inne.</li> <li>3. Wyboru leku u dorosłych chorych należy dokonać z pacjentem, głównie na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa. Gdy choroba objawia się znacznym pobudzeniem, agresją, niepokojem, bezsennością lub stresem wskazane może być zastosowanie leków przeciwpsychotycznych ze znacznym antagonizmem w kierunku receptorów H<sub>1</sub>, α<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2</sub> w celu zmniejszenia pobudzenia i zapewnienia sedacji (uspokojenie, zmniejszenie poziomu lęku).</li> <li>4. W przypadku ryzyka stresu z powodu podekscytowania, poważnych lęków, wrogości lub bezsenności, można zastosować benzodiazepiny lub leki przeciwhistaminowe jako leczenie pomocnicze.</li> <li>5. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach stosowania leku przeciwpsychotycznego lub remisji w przypadku zastosowania połączenia leku przeciwpsychotycznego z innymi lekami przez dłuższy okres czasu, należy zmienić stosowany lek przeciwpsychotyczny.</li> <li>6. Po uzyskaniu remisji leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi w standardowej dawce znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu na co najmniej 2 lata.</li> </ol> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ustalona schizofrenia wymaga ciągłego leczenia podtrzymującego lekami przeciwpsychotycznymi. Wyboru leków należy dokonywać z uwzględnieniem zaleceń dla pierwszego epizodu, ale należy również wziąć pod uwagę odpowiedź na wcześniejsze leczenie, występowanie skutków ubocznych, przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz współistniejące choroby fizyczne.</li> </ol> <p>Schemat doustnych leków przeciwpsychotycznych powinien być możliwie jak najprostszy pod względem przyjmowanych tabletek i częstotści ich przyjmowania w ciągu dnia.</p>
PTP 2019	<p><u>Po rozpoznaniu objawów negatywnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>W przypadku odpowiedzi na leczenie:</u> Kontynuacja leczenia przez następne 2-5 lat Stopniowe redukowanie dawek leków do minimalnych skutecznych Psychoterapia</li> </ul>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <u>Brak współpracy</u> Psychoedukacja (ukierunkowana na współpracę z pacjentem i jego rodziną) W przypadku uporczywego braku współpracy zmiana terapii na długo działające leki przeciwpsychotyczne Psychoterapia (z udziałem rodziny lub bez)</li> <li>b) <u>Brak skuteczności (mimo współpracy)</u> Po 3 tygodniach zwiększenie dawki leku i psychoterapia, jeśli nadal brak poprawy - zmiana leku Możliwa zmiana terapii na klozapinę (gdy brak odpowiedzi na leczenie min. 2 lekami przeciwpsychotycznymi, w tym jednym drugiej generacji) Próba uwrażliwienia na lek przeciwpsychotyczny, np. dodanie leku przeciwdepresyjnego</li> </ul> </li> </ul>
Canadian Schizophrenia Guidelines 2017	<p><u>W przypadku pierwszego epizodu schizofrenii:</u></p> <p><u>U pacjentów z pierwszym epizodem psychozy zaleca się leczenie przeciwpsychotyczne</u></p> <p>Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być dokonany przez lekarza wspólnie z pacjentem, w stosownych przypadkach biorąc pod uwagę opinię opiekuna. Należy dostarczyć informacji i przedyskutować prawdopodobne zalety i skutki uboczne każdego leku.</p> <p>Po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwpsychotycznego u pacjenta z pierwszym epizodem psychozy, należy kontynuować leczenie przez przynajmniej 2 tygodnie, o ile nie pojawią się problemy związane z tolerancją leku. Ocena dawki i odpowiedzi powinna być monitorowana podczas wczesnej fazy leczenia. Gdy odpowiedź nie jest dobra należy ocenić stosowanie się pacjenta do zaleceń przyjmowania leku oraz stosowanie używek przez pacjenta zanim potwierdzi się brak odpowiedzi. Jeśli brak jest odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, pomimo optymalizacji dawki, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. Gdy odpowiedź jest częściowa, należy ponownie ocenić ją po 8 tygodniach, o ile nie wystąpią istotne zdarzenia niepożądane.</p> <p>Należy celować w niższy zakres przedziału efektywnej dawki terapeutycznej leku przeciwpsychotycznego u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii i dostosowywać dawkę zgodnie z skutecznością i tolerancją.</p> <p>W przypadku ustąpienia objawów pozytywnych pierwszego epizodu schizofrenii, leczenie podtrzymujące powinno trwać minimalnie 18 miesięcy.</p> <p><u>W przypadku zaostrzenia choroby:</u></p> <p>W przypadku zwiększenia dawki lub zmiany leku przeciwpsychotycznego w odpowiedzi na zaostrzenie choroby należy kontynuować leczenie przez przynajmniej 4 tygodnie, o ile nie pojawią się problemy związane z tolerancją leku. Gdy odpowiedź jest częściowa, należy ponownie ocenić ją po 8 tygodniach, o ile brak istotnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Zapobieganie nawrotom i leczenie podtrzymujące:</u></p>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu schizofrenii
	<p>W przypadku ostrego epizodu schizofrenii, pacjentowi należy zaoferować leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi w regularnej, dziennej dawce niskiej lub umiarkowanej, ekwiwalentnej ok. 300 do 400 mg chloropromazy, lub 4 do 6 mg rysperydonu, lub innego ekwiwalentu.</p> <p>Po ustaniu objawów pozytywnych ostrego epizodu schizofrenii, pacjentowi należy zaoferować leczenie podtrzymujące i przeciwpsychotyczne przez 2, a być może do 5 lat lub dłużej.</p> <p>Pacjentom należy dać opcję podania leku doustnego lub w formie iniekcji o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z ich preferencją.</p> <p><u>Schizofrenia oporna na leczenie (ang. <i>treatment-resistant schizophrenia</i>, TRS):</u></p> <p>Pacjentom z TRS należy zaproponować leczenie klozapiną.</p> <p>Należy rozważyć leczenie klozapiną u pacjentów, u których nie zaobserwowano pozytywnej odpowiedzi na dwa leki przeciwpsychotyczne.</p> <p><u>Schizofrenia oporna na klozapinę:</u></p> <p>Nie jest możliwe rekomendowanie konkretnego leku lub leczenia w przypadku oporności na klozapinę.</p> <p><u>W przypadku specyficznych objawów:</u></p> <p>Wybór leku w przypadku agresji, wrogości i irytowalności powinien być oparty na preferencji pacjenta, przeszłych doświadczeniach z leczeniem przeciwpsychotycznym, profilem skutków ubocznych i towarzyszącej historii medycznej. Dla pacjentów z TRS i agresją/wrogością wskazuje się leczenie klozapiną.</p> <p>Pacjenci spełniający kryteria zaburzeń depresyjnych powinni być leczeni zgodnie z adekwatnymi zaleceniami dla depresji, włącznie z leczeniem antydepresantami.</p>

\*rekomendacje 1A i 1B są zaleceniami, a rekomendacje 2B - sugestiami

\*\* Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, z ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*)

### Podsumowanie wytycznych

Odnaleziono 6 zestawów wytycznych nie starszych niż 5 lat. Wydane zostały one przez organizacje: EPA (2 publikacje), APA, BAP, PTP; a także Canadian Schizophrenia Guideline, które opracowane zostało w we współpracy przez panel ekspercki. Wytyczne odnoszą się do leczenia schizofrenii na różnych jej etapach i przy zmiennych objawach.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie w schizofrenii leków przeciwpsychotycznych. Jako lek domyślny przy schizofrenii odpornej na leczenie prezentowana jest klozapina. Z powodu jej skutków ubocznych klozapina jest w większości przypadków reko-

mendowana dopiero po wcześniejszym przetestowaniu innych leków przeciwpsychotycznych; m.in. APA 2022 podkreśla, że jej wpływ na funkcje poznawcze wypada niekorzystnie w porównaniu do wielu innych leków, co należy brać pod uwagę podczas wyboru terapii.

Z wyłączeniem kłozapiny żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wyróżnia się skutecznością spośród innych. Wytyczne skupiające się na pacjentach z objawami negatywnymi i wpływie terapii na funkcje poznawcze preferencyjnie przedstawiają leki drugiej generacji [EPA 2021, EPA 2022, PTP 2019], natomiast APA 2020, BAP 2019, Canadian Schizophrenia Guidelines 2017 stawiają nacisk na indywidualny dobór terapii i nie prezentują leków przeciwpsychotycznych pierwszej ani drugiej generacji jako domyślnie preferowanych. Najnowsze odnalezione wytyczne, EPA 2022 oraz APA 2020 wymieniają brekspiprazol jako jeden z leków przeciwpsychotycznych zalecanych w leczeniu schizofrenii.

W przypadku współistniejących zaburzeń depresyjnych, które są częste u pacjentów z schizofrenią [BAP 2019, Canadian Schizophrenia Guidelines 2017], wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych z właściwościami antydepresyjnymi [EPA 2021], dodatkowych antydepresantów [Canadian Schizophrenia Guidelines 2017, EPA 2021] lub ostrożność i indywidualną decyzję lekarza i pacjenta [BAP 2019].

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

### 3.4 Warunki refundacji dla brekspiprazolu

Niniejszy wniosek zakłada 100% finansowanie brekspiprazolu w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w ramach refundacji aptecznej. Pacjenci mogą być w fazie zaostrzenia objawów lub fazie leczenia podtrzymującego.

Tab. 6. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	RXULTI®, tabl. powł., 1 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002863, [REDACTED] RXULTI®, tabl. powł., 2 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002870, [REDACTED] RXULTI®, tabl. powł., 3 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002887, [REDACTED] RXULTI®, tabl. powł., 4 mg, 28 tabl., kod GTIN 05038256002894, [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty.

**Tab. 7. Wnioskowane wskazanie.**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
---	---

### 3.4.1.1 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla brekspiprazolu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania brekspiprazolem ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w ramach refundacji aptecznej.

Rxulti® jest produktem leczniczym spełniającym wymagania określone w art. 10 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa refundacyjna 2011], które warunkują możliwość uzyskania refundacji jego ceny ze środków publicznych.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki o tej samej nazwie międzynarodowej co Rxulti®. Zidentyfikowano natomiast grupę limitową 178.7, leki przeciwpsychotyczne - arypiprazol. Refundowany w ramach tej grupy lek ma podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania do leku Rxulti®. Różnice pomiędzy tymi dwoma lekami obejmują m. in. silniejsze dla brekspiprazolu niż arypiprazolu działanie adrenergiczne poprzez blokowanie receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych. Wyniki badań klinicznych również wskazują na różnice w efektywności klinicznej pomiędzy tymi lekami.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do Rxulti®, zatem niespełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa refundacyjna 2011]. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do produktu Rxulti® – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].



W związku z powyższym, a także ze względu na obecną praktykę Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z którą dla substancji przeciwpsychotycznych tworzone są odrębne grupy limitowe oraz uzyskiwane efekty zdrowotne wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej z limitem wyznaczonym na poziomie ceny detalicznej brutto dla produktu Rxulti®.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.



[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]	[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]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.4.1.2 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

AOTMiT nie wydał dotychczas żadnych opinii na temat leczenia brekspiprazolem ani finansowania ze środków publicznych leków go zawierających.

### 3.4.1.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla brekspiprazolu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla brekspiprazolu (por. Tab. 10). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 06.12.2022 r.):

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*), <https://www.sbu.se/en/>
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Odnaleziono rekomendacje refundacyjnej dla produktu Rxulti®/Rexulti® we wnioskowanym wskazaniu w Australii, Holandii oraz Kanadzie. Wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Rekomendacje refundacyjne dla brekspiprazolu (Rxulti®), stan na dzień 06.12.2022 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC [PBAC Positive Recommendations 2017]	Schizofrenia u dorosłych	Pozytywna, refundowany	PBAC rekomenduje umieszczenie brekspiprazolu na liście leków na schizofrenię wymagających zatwierdzenia przez autoryzowany personel (STREAMLINED) na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z lurazydonem. PBAC zaakceptował analizę minimalizacji kosztów w oparciu o jednakową skuteczność dawek brekspiprazolu 3,58 mg na dobę i lurazydonu 78,9 mg na dobę. Akceptowany przez PBAC brekspiprazol przynosi podobne korzyści pacjentom i jest prawdopodobnie tak samo bezpieczny jak lurazydon zarówno w leczeniu zaostrzeń choroby jak i w leczeniu podtrzymującym.
Francja, HAS	brak	brak	brak
Holandia, Zorginstituut Nederland [Zorginstituut Nederland 2019]	Schizofrenia u dorosłych	Pozytywna, refundowany	Bazując na wyznaczonych kryteriach dla wzajemnej zamienności uznano, że Rxulti® może być traktowany zamiennie z lekami z grupy N405AXAO V GVS, która obejmuje: aripiprazol, karpiprazynę, paliperydon, kwetiapiinę i rysperidon. Ministrowi doradzono uwzględnienie brekspiprazolu na liście 1A N405AXAO V GVS. Jako dawkę standardową można przyjąć 3 mg.
Irlandia, NCPE	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Kanada, CADTH [CADTH 2017]	Schizofrenia u dorosłych	Pozytywna z zastrzeżeniami	CADTH rekomenduje refundację brekspiprazolu w leczeniu schizofrenii u dorosłych jeśli zostaną spełnione następujące warunki: - refundacja na zasadach podobnych do refundacji innych atypowych, doustnych leków psychotropowych stosowanych w leczeniu schizofrenii dorosłych - koszt terapii brekspiprazolem nie powinien przekroczyć kosztu terapii najmniej kosztownym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym.
Niemcy, IQWiG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Norwegia, kunnskapssenteret	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szkocja, SMC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Walia, AWMSG	brak	brak	Nie odnaleziono rekomendacji
Wielka Brytania, NICE	brak	brak	Nie odnaleziono rekomendacji

### 3.4.1.4 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 listopada 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] obecnie w Polsce finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w leczeniu schizofrenii:

- amisulpryd,
- aripiprazol,
- kariprazyna,
- kwetiapina,
- olanzapina,
- rysperydon,
- sertyndol,
- zyprazydon

A także:

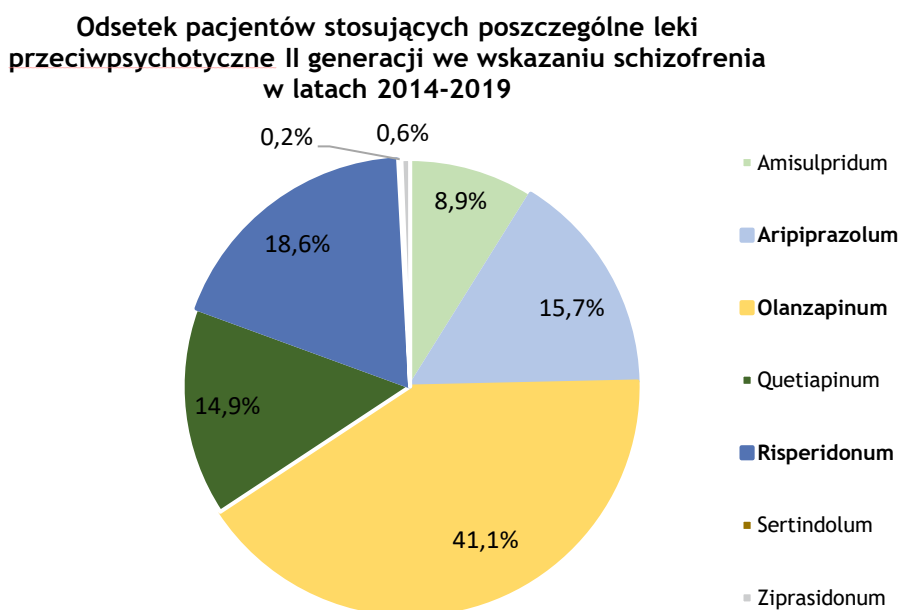
- paliperydon wyłącznie w zakresie „Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc”
- kariprazyna wyłącznie w zakresie „Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne”
- lurazydon wyłącznie w zakresie „Schizofrenia u pacjentów od 13-go roku życia po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji”

Ponadto na liście leków refundowanych znaleźć można leki zawierające substancje należące do leków psychotropowych pierwszej oraz drugiej generacji, które stosowane są przy leczeniu schizofrenii ze wskazaniem refundacyjnym „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”:

- klozapina,

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

**Rys. 1. Udział procentowy poszczególnych leków przeciwpsychotycznych II generacji w rynku – leczenie schizofrenii w Polsce w latach 2014-2019.**



Opracowano na podstawie zestawienia „Informacje o liczbie, wartości refundacji świadczeń związanych z rozpoznaniem schizofrenii” [E-ZDROWIE 2021]

Brak leków refundowanych na schizofrenię w ramach programu lekowego.

### 3.5 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnych – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli

sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

### 3.5.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w schizofrenii stosowane są liczne leki przeciwpsychotyczne pierwszej oraz drugiej generacji oraz leki długodziałające, przy czym większość przepisywanych substancji stanowią leki drugiej generacji (63%) [Anczewska 2022]

Obecnie w Polsce dostępnych jest kilkanaście leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji z leczeniem schizofrenii jako głównym wskazaniem refundacyjnym. Dodatkowo kilka leków pierwszej lub drugiej generacji, stosowanych w leczeniu schizofrenii, jest refundowanych we wskazaniu „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. Wśród leków refundowanych skutecznością wyróżnia się klozapina, zwłaszcza w przypadku schizofrenii odpornej na leczenie. Klozapina jest jednakże w większości przypadków rekomendowana dopiero po wcześniejszym przetestowaniu innych leków przeciwpsychotycznych ze względu na skutki uboczne, które może nieść ze sobą jej stosowanie.

Przy wyborze komparatorów zdecydowano się porównać breksypirazol do leków dołączonych do listy refundacyjnej w ostatnich latach, lurazydonu i kariprazyny. Dodatkowo porównanie z lurazydonem poparte jest podobną praktyką w wniosku złożonym do australijskiej agencji PBAC, która zarekomendowała umieszczenie breksypirazolu na liście leków na schizofrenię na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z lurazydonem. Ponadto porównano breksypirazol do leków najczęściej refundowanych we wskazaniu schizofrenia w latach 2014-2019: aripirazolu, olanzapiny i rysperydonu. Wszystkie komparatory, podobnie jak breksypirazol, należą do grupy leków drugiej generacji [E-ZDROWIE 2021].

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

- Antagonistów receptora dopaminowego D<sub>2</sub>: flufenazyna, haloperidol, perfenazyna, pimozyd
- Antagonistów receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i serotoninowego typu 2 (5-HT<sub>2</sub>): chlorpromazyne, iloperydon, loksapina, **lurazydon**, **olanzapina**, tioryzadyna, trifluoperazyna, zyprazydon
- Częściowych agonistów receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i 5-HT<sub>1A</sub> i antagonistów receptora 5-HT<sub>2A</sub>: **arypirazol**, **breksypirazol**, **kariprazyna**
- Antagonistów receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub> oraz norepinefryny (NE): asenapina
- Antagonistów receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub> oraz NE α<sub>2</sub>: klozapina, paliperydon, **rysperydon**
- Antagonistów receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub> oraz inhibitor transportera wychwyty zwrotnego NE: kwetiapina [APA 2021].

Wybór aripirazolu, olanzapiny, rysperydonu, lurazydonu oraz kariprazyny pozwala na jednoczesne porównanie breksypirazolu do leków z tej samej grupy (biorąc pod uwagę mechanizm działania) jak i do leków z dwóch innych grup leków przeciwpsychotycznych.



## 3.5.2 Charakterystyka komparatorów

### 3.5.2.1 Arypiprazol

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 11) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 12) arypiprazolu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Abilify].

Tab. 11. Charakterystyka Abilify (tabletki)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	ABILIFY 5 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002191 ABILIFY 5 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002207 ABILIFY 5 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002214 ABILIFY 5 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002221 ABILIFY 5 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002238 ABILIFY 10 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002245 ABILIFY 10 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002252 ABILIFY 10 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002269 ABILIFY 10 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002276 ABILIFY 10 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002283 ABILIFY 15 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002290 ABILIFY 15 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002306 ABILIFY 15 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002320 ABILIFY 15 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002337 ABILIFY 15 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002344 ABILIFY 30 mg, 14 tabletek GTIN 05909990002351 ABILIFY 30 mg, 28 tabletek GTIN 05909990002368 ABILIFY 30 mg, 49 tabletek GTIN 05909990002375 ABILIFY 30 mg, 56 tabletek GTIN 05909990002382 ABILIFY 30 mg, 98 tabletek GTIN 05909990002399
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsycholeptyczne, kod ATC: N05AX12
<b>Substancja czynna</b>	arypiprazol
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Dorośli, schizofrenia</u>: zalecana dawka początkowa produktu ABILIFY to 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. ABILIFY jest skuteczny w dawkach od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Choć nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowo 15 mg, to jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.</p> <p>Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka produktu ABILIFY, to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, w których zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg. ABILIFY jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż indywidualni pa-</p>

	<p>pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek. ABILIFY nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p>
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i serotoniny 5-HT<sub>1A</sub> oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoniny 5-HT<sub>2A</sub>. Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach in vitro aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoniny 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>4</sub>, serotoniny 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H<sub>1</sub>. Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoniny pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.</p> <p>Aripiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego <sup>11</sup>C, ligandu receptora D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.</p>

Opracowano na podstawie ChPL Abilify

Tab. 12. Status rejestracyjny Abilify.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 15.11.2002 r. Europejska Agencja Leków: 04.06.2004 r.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie do stosowania</b>	<p>ABILIFY jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.</p> <p>ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim 3 w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakałnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakałne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem.</p> <p>ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania(ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i>) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Opracowano na podstawie ChPL Abilify

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Abilify].

## Przedawkowanie

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

## Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Abilify].

## Działania niepożądane

### Dorośli

#### *Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)*

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

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

#### *Akatyzyja*

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

### *Dystonia*

Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przetykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Choć objawy te mogą występować po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większym nasileniu podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji o dużych mocach i w większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

### *Prolaktyna*

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

### *Parametry laboratoryjne*

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

## *Dzieci i młodzież*

### *Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej*

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj reakcji niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo):

Senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo. Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży

przyjmujących placebo: często zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

W zebranej populacji nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt ( $< 3$  ng/ml) i 48,3% chłopców ( $< 2$  ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 mg do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania niskich stężeń prolaktyny w surowicy u kobiet ( $< 3$  ng/ml) i u mężczyzn ( $< 2$  ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.

Podczas dwóch długoterminowych badań z udziałem młodzieży (od 13 do 17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych aripiprazolem, częstość występowania małych stężeń prolaktyny w surowicy u kobiet ( $< 3$  ng/ml) i mężczyzn ( $< 2$  ng/ml) wynosiła odpowiednio 37,0% i 59,4%.

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

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

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu częstość takich działań niepożądanych określono jako „nieznana” (por. Tab. 13).

**Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Abilify.**

Klasyfikacja układ/narząd	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę)
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bezsennałość Lęk	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane sa-

Klasyfikacja układ/narząd	Często	Niezbyt często	Nieznana
	Niepokój, zwł. ruchowy		<p>           mobójstwa            Patologiczne uzależnienie od hazardu            Zaburzenie kontroli impulsów            Obżarstwo            Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy            Poriomania            Zachowania agresywne            Nadmierne pobudzenie            Nerwowość         </p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>           Akatyzja            Zaburzenia pozapiramidowe            Drżenie            Bóle głowy            Sedacja            Senność            Zawroty głowy         </p>	<p>           Późne dyskinezy            Dys-tonia            Zespół „niespokojnych nóg”         </p>	<p>           Złośliwy zespół neuroleptyczny            Drgawki typu <i>grand mal</i>            Zespół serotoninowy            Zaburzenia mowy         </p>
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	<p>           Podwójne widzenie            Światłowstręt (fotofobia)         </p>	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia serca		Tachykardia	<p>           Nagły zgon niewyjaśniony  <i>Torsades de pointes</i>            Arytmia komorowa            Zatrzymanie akcji serca            Bradykardia         </p>
Zaburzenia naczyńowe		Hipotensja ortostaticzna	<p>           Choroba zakrzepowozatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich)            Nadciśnienie tętnicze            Omdlenia         </p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkwaka	<p>           Zachtystowe zapalenie płuc            Skurcz krtani            Skurcz części ustnej gardła         </p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>           Zaparcia            Niestrawność            Nudności            Nadmierne wydzielanie śliny            Wymioty         </p>		<p>           Zapalenie trzustki            Dysfagia            Biegunka            Dyskomfort w jamie brzusznej            Dyskomfort w obrębie żołądka         </p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			<p>           Niewydolność wątroby            Zapalenie wątroby            Żółtaczka         </p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			<p>           Wysypka            Reakcja fotoalergiczna            Łysienie            Nadmierne pocenie się            Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)         </p>
Zaburzenia mięśniowe			Rozpad mięśni poprzecznie

Klasyfikacja układ/narząd	Często	Niezbyst często	Nieznana
woszkietowe i tkanki łącznej			prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Szttywność
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Zespół abstynencyjny u noworodków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne			Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

Opracowano na podstawie [ChPL Abilify]

### Kompetencje personelu

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. [ChPL Abilify].

### 3.5.2.2 Olanzapina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 11) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 12) olanzapiny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Egolanza].

Tab. 14. Charakterystyka Egolanza (tabletki powlekane)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opaka	Egolanza 5 mg, 28 tabl. powl., GTIN 05909990824076 Egolanza 5 mg, 56 tabl. powl., GTIN 05909991095666
--	--

<b>kowanie – kod GTIN</b>	Egolanza 10 mg, 28 tabl. powl., GTIN 05909991461294 Egolanza 10 mg, 42 tabl. powl., GTIN 05909991356057 Egolanza 10 mg, 49 tabl. powl., GTIN 05909991356064 Egolanza 10 mg, 56 tabl. powl., GTIN 05909991461300
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepyny, kod ATC: N05A H03
<b>Substancja czynna</b>	Olanzapina
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Dorośli, schizofrenia:</b> zalecana dawka początkowa olanzapiny to 10 mg na dobę.</p> <p>Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być dostosowywana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie dawek 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapina należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.</p> <p><u>Szczególne populacje</u></p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b> Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne.</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby</b> U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.</p> <p><b>Osoby palące</b> Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących. Palenie tytoniu może indukować metabolizm olanzapiny. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego i w razie potrzeby rozważenie zwiększenia dawki olanzapiny. W przypadku obecności więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Nie zaleca się stosowania olanzapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. U młodocianych pacjentów odnotowano 3 większy przyrost masy ciała, większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny niż w badaniach przeprowadzonych u pacjentów dorosłych</p>
<b>Droga podania</b>	doustnie



<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych. Rezultat działania farmakodynamicznego W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (<math>K_i</math>; &lt; 100 nM) do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> i cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>M<sub>5</sub>, adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach in vitro olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu in vivo. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność 14 neuronów dopaminergicznym układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowo odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2A</sub> niż receptorów dopaminergicznym D<sub>2</sub>. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D<sub>2</sub> u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapina niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapina.</p>
--	---

*Opracowano na podstawie ChPL Egolanza*

**Tab. 15. Status rejestracyjny Egolanza.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<b>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 30.09.1996 r . Europejska Agencja Leków: 01.12.2010 r.</b>
<b>Zarejestrowane wskazanie do stosowania</b>	<p><u>Dorośli</u></p> <p>Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii. Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii.</p> <p>Olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapina, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	-

*Opracowano na podstawie ChPL Egolanza*

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Egolanza].

## **Przedawkowanie**

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

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

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia, zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ betastymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowonaczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia. Dzieci i młodzież Nie ma danych dotyczących dzieci i młodzieży [ChPL Egolanza].

## **Monitorowanie stosowania technologii**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu . [ChPL Egolanza].

## **Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### *Dorośli*

Najczęściej (u >1% pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eo-

zynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwcholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, bóle stawów, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, duże stężenia gamma-glutamylotransferazy, kwasu moczowego, fosfokinazy kreatynowej i obrzęki.

#### Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

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

**Tab. 16. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Egolanza®.**

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
	Eozynofilia Leukopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocytopenia <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
		Nadwrażliwość <sup>11</sup>		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Zwiększenie masy ciała <sup>1</sup>	Zwiększenie stężenia cholesterolu <sup>2,3</sup> Zwiększenie stężenia glukozy <sup>4</sup> Zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>2,5</sup> Cukromocz Zwiększenie apetytu	Wystąpienie cukrzycy lub nasilenie jej objawów sporadycznie związane z kwasicyą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Senność	Zawroty głowy Akatyzja <sup>6</sup> Parkinsonizm <sup>6</sup> Dyskineza <sup>6</sup>	Napady drgawek w większości przypadków u pacjentów z drgawkami lub czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie <sup>11</sup>  Dystonia (w tym rotacja gałek ocznych) <sup>11</sup>  Późna dyskineza <sup>11</sup>	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) <sup>12</sup> Objawy odstawienia <sup>7,12</sup>	

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
		Amnezja <sup>9</sup> Dyzartria Jąkanie <sup>11, 13</sup> Zespół niespokojnych nóg		
<b>Zaburzenia serca</b>				
		Bradykardia Wydłużenie odstępu QTc	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, nagły zgon <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia naczyńiowe</b>				
Niedociśnienie ortostatyczne <sup>10</sup>		Choroba zakrzepowozatorowa (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
		Krwawienie z nosa <sup>9</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
	Łagodne, przemijające działanie przeciwcholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wzdęcia <sup>9</sup> Nadmierne wydzielanie śliny <sup>11</sup>	Zapalenie trzustki <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
	Przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia		Zapalenie wątroby (w tym wątrobowokomórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby) <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
	Wysypka	Nadwrażliwość na światło Łysienie		Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
	Bóle stawów <sup>9</sup>		Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych <sup>11</sup>	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
		Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, uczucie parcia na pęcherz <sup>11</sup>		
<b>Ciąża, połóg i okres poporodowy</b>				

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
				Zespół odstawienia u noworodków
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				
	Zaburzenia erekcji u mężczyzn Zmniejszenie libido u mężczyzn i kobiet	Brak miesiączki Powiększenie piersi Wydzielanie mleka u kobiet Ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn)	Priapizm <sup>12</sup>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka <sup>10</sup>			
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu <sup>8</sup>	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej <sup>10</sup> Duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej <sup>11</sup> Duża aktywność gamma glutamylotransferazy <sup>10</sup> Duże stężenie kwasu moczowego <sup>10</sup>	Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny		

<sup>1</sup>Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Po krótkim leczeniu (mediana trwania terapii 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$  występowało bardzo często (22,2%), o  $\geq 15\%$  często (4,2%), a o  $\geq 25\%$  niezbyt często (0,8%). W przypadku długotrwałego stosowania produktu (przynajmniej przez 48 tygodni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  i  $\geq 25\%$  występowało bardzo często (odpowiednio u 64,4%, 31,7% i 12,3% pacjentów). <sup>2</sup> Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia. <sup>3</sup>Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 5,17$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 2$  mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 5,17$  do  $< 6,2$  mmol) do dużych wartości ( $\geq 6,2$  mmol/l) występowały bardzo często. <sup>4</sup>Obserwowano zwiększenie początkowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ( $< 5,56$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq$  mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ( $\geq 5,56$  do  $< 7$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 7$  mmol/l) występowały bardzo często, <sup>5</sup> Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ( $< 1,69$  mmol/l) do dużych wartości ( $\geq 2,26$  mmol/l). Zmiany stężenia triglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ( $\geq 1,69$  do  $< 2,26$  mmol) do dużych wartości ( $> 2,26$  mmol/l) występowały bardzo często. <sup>6</sup>W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzię i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększonymi dawkami haloperydolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych lub przewlekłych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych w chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapiną wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych. <sup>7</sup>W przypadku nagłego przerwania stosowania olanzapiny zgłaszano wystąpienie ostrych objawów, takich jak: pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności lub wymioty. <sup>8</sup>W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni, stężenie prolaktyny w osoczu przekroczyło górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, u których stężenie prolaktyny na początku badania było w normie. U większości tych pacjentów zwiększenie stężenia prolaktyny

było na ogół łagodne i nie przekraczało dwukrotnej górnej granicy normy. <sup>9</sup>Działanie niepożądane ujawnione w badaniach klinicznych w Zintegrowanej Bazie Danych Olanzapiny (Olanzapine Integrated Database). <sup>10</sup>Stwierdzono na podstawie stężeń oznaczanych w badaniach klinicznych w Zintegrowanej Bazie Danych Olanzapiny. <sup>11</sup>Działanie niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną przy pomocy Zintegrowanej Bazy Danych Olanzapiny. <sup>12</sup>Działanie niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną na górnej granicy 95% przedziału ufności przy pomocy Zintegrowanej Bazy Danych Olanzapiny. <sup>13</sup>Działania niepożądane wymienione i zaobserwowane po podaniu olanzapiny doustnej i LAIM (długo działającej domięśniowo), które mogą również wystąpić po podaniu olanzapiny RAIM (domięśniowo szybko działającej).

*Opracowano na podstawie ChPL Egołanza*

#### Długotrwałe stosowanie produktu (przez co najmniej 48 tygodni)

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

#### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

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

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

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

#### **Kompetencje personelu**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. [ChPL Egołanza].

### 3.5.2.3 Risperydony

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 11) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 12) risperydony. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Risperidon Vipfarm].

Tab. 17. Charakterystyka Risperidon Vipfarm (tabletki powlekane)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Risperidon Vipfarm, 20 tabl. powl., 1 mg, GTIN 05909990044481 Risperidon Vipfarm, 20 tabl. powl., 2 mg, GTIN 05909990044344 Risperidon Vipfarm, 20 tabl. powl., 3 mg, GTIN 05909990044252 Risperidon Vipfarm, 6 tabl. powl., 4 mg, GTIN 05909990044108 Risperidon Vipfarm, 20 tabl. powl., 4 mg, GTIN 05909990044146 Risperidon Vipfarm, 20 tabl. powl., 4 mg, GTIN 05909990044153 Risperidon Vipfarm, 30 tabl. powl., 4 mg, GTIN 05909990044160 Risperidon Vipfarm, 50 tabl. powl., 4 mg, GTIN 05909990044177 Risperidon Vipfarm, 100 tabl. powl., 4 mg, GTIN 05909990044191
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX08
<b>Substancja czynna</b>	risperydony
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Schizofrenia</b></p> <p><b>Dorośli:</b> Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm może być podawany raz lub dwa razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg risperydony na dobę. Dawka może być zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmienną albo, jeśli zaistnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowywana. Przeciętna, optymalna dawka 2 terapeutyczna wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze dostosowywanie dawki oraz mniejsza dawka początkowa i podtrzymująca. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie wykazują większej skuteczności niż mniejsze dawki, mogą natomiast powodować zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych. Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 16 mg na dobę, a zatem nie zaleca się ich stosowania.</p> <p><b>Pacjenci w wieku podeszłym:</b> Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg dwa razy na dobę. Dawka może być indywidualnie dostosowywana i zwiększana o 0,5 mg dwa razy na dobę do dawki 1 mg do 2 mg dwa razy na dobę.</p> <p><b>Dzieci i młodzież:</b> Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności.</p>
<b>Droga podania</b>	doustnie

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Risperidon 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> . Risperidon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H <sub>1</sub> i receptorami α-2-adrenergicznymi. Risperidon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Pomimo tego, że risperidon jest silnym antagonistą receptorów D <sub>2</sub> , co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza on aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.
--	---

*Opracowano na podstawie ChPL Risperidon Vipfarm*

**Tab. 18. Status rejestracyjny Risperidon Vipfarm.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 29.12.1993 r. Europejska Agencja Leków: 05.04.2007 r.
<b>Zarejestrowane wskazanie do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm jest wskazany w leczeniu schizofrenii.</p> <p>Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.</p> <p>Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, nie reagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób.</p> <p>Produkt leczniczy Risperidon Vipfarm jest wskazany w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM - IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego. Farmakoterapia powinna stanowić integralną część wszechstronnego programu terapeutycznego, obejmującego działania psychospołeczne i edukacyjne. Zaleca się, aby risperidon był przepisywany przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii dziecięcej oraz psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej lub lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.</p>
<b>Status leku sierociego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	-

*Opracowano na podstawie ChPL Risperidon Vipfarm*

#### Oddziaływania związane z grupą leków

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych stwierdzano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT po wprowadzeniu risperidonu do obrotu. Innymi związanymi z klasą leków działaniami na serce, opisywanymi dla leków przeciwpsychotycznych powodujących wydłużenie odcinka QT są: arytmia komorowa, migotanie komór,



tachykardia komorowa, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

#### **Zwiększenie masy ciała**

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

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

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Risperidon Vipham].

#### **Przedawkowanie**

##### Objawy

Opisywane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania wynikały na ogół z nasilenia farmakologicznego działania rysperydonu. Należały do nich: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie oraz objawy pozapiramidowe. Po przedawkowaniu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i drgawki. Opisywano występowanie *torsade de pointes* w związku z jednoczesnym przedawkowaniem rysperydonu i paroksetyny.

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

##### Leczenie

Należy uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednią podaż tlenu i wentylację. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka (gdy pacjent jest nieprzytomny, po zaintubowaniu) oraz podanie węgla aktywowanego ze środkami przeczyszczającym, i jedynie w przypadku, gdy od przyjęcia leku nie upłynęła godzina. Natychmiast należy rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym zapisem elektrokardiograficznym, w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca.

Nie ma swoistego antidotum na rysperydon, dlatego należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawane płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. W przypadku wystą-

pienia ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować lek antycholinergiczny. Należy dokładnie obserwować pacjenta i monitorować parametry życiowe do czasu ustąpienia objawów zatrucia [ChPL Risperidon Vipharm].

### Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL Risperidon Vipharm].

### Działania niepożądane

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

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [ChPL Risperidon Vipharm].

**Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Risperidon Vipharm®.**

<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi <sup>a</sup> , zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	wydłużenie odstępu QT w EKG, zmiany w EKG, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby białych krwinek, podwyższenie temperatury ciała, zwiększenie liczby eozynofilów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
Rzadko	obniżenie temperatury ciała
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	tachykardia
Niezbyt często	blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, kołatanie serca
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	niedokrwistość, trombocytopenia
Rzadko	granulocytopenia
Nieznana częstość	agranulocytoza

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	parkinsonizm <sup>b</sup> , ból głowy
Często	akatyzyja <sup>b</sup> , zawroty głowy, drżenie <sup>b</sup> , dystonia <sup>b</sup> , senność, sedacja, letarg, dyskineza <sup>b</sup>
Niezbyt często	brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, omdlenie, obniżony poziom świadomości, udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienności, dyzartria, zaburzenia uwagi, nadmierna senność, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, zaburzenia równowagi, późna dyskineza, zaburzenia mowy, zaburzenia koordynacji, niedoczulica
Rzadko	złośliwy zespół neuroleptyczny, śpiączka cukrzycowa, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, niedokrwienie mózgu, zaburzenia ruchu
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie spojówek, przekrwienie oczu, wydzielina z oczu, opuchnięcie oczu, suche oko, zwiększone łzawienie, światłowstręt
Rzadko	zmniejszona ostrość widzenia, uciekanie gątek ocznych, jaskra
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	ból ucha, szum w uszach
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani
Niezbyt często	świszczący oddech, zachtłystowe zapalenie płuc, przekrwienie płuc, zaburzenia oddychania, rzęzenie, przekrwienie dróg oddechowych, dysfonia
Rzadko	zespół bezdechu sennego, hiperwentylacja
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	wymioty, biegunka, zaparcie, nudności, ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, dolegliwości żołądkowe
Niezbyt często	utrudnione połykanie, zapalenie błony śluzowej żołądka, nietrzymanie kału, masy kałowe w podbrzuszu
Rzadko	niedrożność jelit, zapalenie trzustki, obrzęk warg, zapalenie czerwieni wargowej
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	mimowolne oddawanie moczu
Niezbyt często	bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, częstomocz
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	wysypka, rumień
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, zmiany skórne, zaburzenia skóry, świąd, trądzik, odbarwienia skóry, łuszczyca, tojetokowe zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne rogowacenie
Rzadko	łupież
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	ból stawów, ból pleców, ból kończyn
Niezbyt często	osłabienie mięśni, ból mięśni, ból szyi, obrzęk stawów, nieprawidłowa postawa, sztywność stawów, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego w klatce piersiowej
Rzadko	rabdomioliza
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Rzadko	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	wzmoczone łaknienie, zmniejszone łaknienie
Niezbyt często	anoreksja, nadmierne pragnienie
Bardzo rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa
Nieznana częstość	zatrucie wodne

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	zapalenie płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych
Niezbyt często	zapalenie zatok, zakażenie wirusowe, zakażenie ucha, zapalenie migdałków, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie ucha środkowego, zakażenie oka, zakażenie miejscowe, zapalenie skóry wywołane przez roztocza, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie pęcherza, grzybica paznokci
Rzadko	przewlekłe zapalenie ucha środkowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy
Nieznana częstość <sup>c</sup>	zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich), podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, astenia, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często	obrzęk twarzy, zaburzenia chodu, samopoczucie odbiegające od normy, spowolnienie, choroba grypopodobna, pragnienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze
Rzadko	obrzęk uogólniony, hipotermia, zespół odstawienny, uczucie zimna w kończynach
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Rzadko	nadwrażliwość na lek
Nieznana częstość	reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	żółtaczka
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	brak miesiączki, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia erekcji, zaburzenia wytrysku, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, upławy z pochwy
Nieznana częstość	priapizm
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Bardzo często	bezsensowność
Częste	niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu
Niezbyt często	stan splątania, mania, obniżenie libido, apatia, nerwowość
Rzadko	brak orgazmu, stępienie uczuć
<b>Ciąża, połóg i stan okołoporodowy</b>	
Nieznana częstość	zespół odstawienny u noworodka

<sup>a</sup> Hiperprolaktynemia może w niektórych przypadkach prowadzić do ginekomastii, zaburzeń menstruacji, braku miesiączki, mlekotoku. <sup>b</sup> Zespół pozapiramidowy może się objawiać: parkinsonizmem (zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, objaw koła zębatego w parkinsonizmie, bradykinezja, hipokinezja, maskowaty wyraz twarzy, napięcie mięśni, akineza, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski i nieprawidłowy odruch z gładziny czoła), akatyzią (akatyzią, niepokój ruchowy, hyperkinezja i zespół niespokojnych nóg), drżeniem, dyskinezą (dyskineza, drganie mięśni, choreoatetoza, atetoza i drgawki kloniczne mięśni), dystonią. <sup>b</sup> Dystonia obejmuje tu dystonię, skurcze mięśni, zwiększone napięcie mięśni, kręcz szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcz mięśni, kurcz powiek, rotacyjne ruchy gałki ocznej, porażenie języka, skurcze mięśni twarzy, skurcz krtani, miotonię, opistotonus, skurcz mięśni ust i gardła, pleurotonus skurcz języka, szczękoscisk. Drżenie obejmuje tu drżenie i spoczynkowe drżenie w chorobie Parkinsona. Należy zauważyć, że wymieniono szeroki zakres objawów, które niekoniecznie muszą mieć podłoże pozapiramidowe.

*Opracowano na podstawie ChPL Risperidon Vipfarm*

### Oddziaływania związane z grupą leków

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

### Zwiększenie masy ciała

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

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

Nie przedstawiono dodatkowych działań niepożądanych związanych z rysperydonem, które zidentyfikowano jako działania niepożądane podczas badań klinicznych rysperydonu w postaci długo działających wstrzykiwań, lecz które nie zostały określone jako działania niepożądane w badaniach klinicznych nad postacią doustną rysperydonu [ChLP Risperidon Vi-pharm].

### **3.5.2.4 Lurazydon**

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 20) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 21) lurazydonu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Latuda].

**Tab. 20. Charakterystyka Latuda (tabletki)**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Latuda 18,5 mg, 28 tabletek GTIN 05909991108670 Latuda 37 mg, 28 tabletek GTIN 05909991108762 Latuda 74 mg, 28 tabletek GTIN 05909991108878
---	---

<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne Kod ATC: N05AE05
<b>Substancja czynna</b>	Lurazydon
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Dorośli</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 148 mg.</p> <p>Pacjenci stosujący dawki większe niż 111 mg raz na dobę, którzy przerwali leczenie na dłużej niż 3 dni, powinni wznowiać leczenie od dawki 111 mg raz na dobę, stopniowo zwiększając ją do uzyskania dawki optymalnej. W przypadku pozostałych dawek, pacjenci mogą wznowić leczenie w dotychczas stosowanej dawce bez konieczności stopniowego dochodzenia do wcześniejszej dawki.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 74 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną.</p> <p>Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 74 mg. Lurazydon u dzieci powinien być przepisywany przez eksperta psychiatrii dziecięcej.</p> <p><u>Dostosowanie dawki z uwagi na interakcje</u> W razie stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. W razie stosowania w skojarzeniu z łagodnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może być potrzebna modyfikacja dawki lurazydonu. Przeciwwskazane jest stosowanie lurazydonu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [<i>Hypericum perforatum</i>])</p> <p><u>Zamiana leku przeciwpsychotycznego na inny</u> Z uwagi na różnice w profilach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych różnych leków przeciwpsychotycznych, uzasadniona medycznie zamiana jednego leku przeciwpsychotycznego na inny powinna odbywać się pod nadzorem lekarza.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Zalecane dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny (CrCl) <math>\geq 80</math> ml/min) jest takie samo, jak dla innych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Jednak ze względu na możliwość gorszej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, konieczne może być dostosowanie dawki odpowiednio do stanu nerek danego pacjenta (patrz punkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” poniżej). Dane dotyczące stosowania większych dawek lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Brak też danych dotyczących stosowania lurazydonu w dawce 148 mg u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat większymi dawkami lurazydonu.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u> U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki lurazydonu. U pacjentów z umiarkowanymi (CrCl <math>\geq 30</math> i <math>&lt; 50</math> ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl <math>&gt; 15</math> i <math>&lt; 30</math> ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. End Stage Renal Disease, ESRD; CrCl <math>&lt; 15</math> ml/min) zalecana dawka początkowa wyno-</p>

	<p>si 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. Nie należy stosować lurazydonu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, chyba że potencjalnie korzyści przewyższają ryzyko. W razie stosowania lurazydonu u takich pacjentów zaleca się monitorowanie stanu klinicznego.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki lurazydonu nie jest konieczne. Dostosowywanie dawki jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg. Maksymalna dawka dobową u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie powinna przekraczać 74 mg, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby 37 mg raz na dobę.</p>
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>7</sub> z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α<sub>2c</sub> i α<sub>2a</sub>, wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.</p> <p>Mechanizm działania mniej istotnego metabolitu lurazydonu, ID-14283, jest podobny do mechanizmu działania lurazydonu.</p> <p>Obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej wykazało, że lurazydon podawany zdrowym ochotnikom w zakresie dawek od 9 do 74 mg powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania 11C-raklopridu, ligandu receptora D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, w obrębie jądra ogoniastego, skorupy i prążkowie brzusznej.</p>

*Opracowano na podstawie ChPL Latuda*

**Tab. 21. Status rejestracyjny Latuda.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<b>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 28.10.2010 r. Europejska Agencja Leków: 21.03.2014 r.</b>
<b>Zarejestrowane wskazanie do stosowania</b>	Produkt Latuda jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

*Opracowano na podstawie ChPL Latuda*

### Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, poza-

konazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) i silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) [ChPL Latuda].

## **Przedawkowanie**

### Leczenie przedawkowania

Nie ma swoistej odtrutki na lurazydon, w związku z czym należy wdrożyć odpowiednie działania podtrzymujące i do czasu ustąpienia objawów prowadzić monitorowanie i ścisły nadzór pacjenta. Należy niezwłocznie wdrożyć monitorowanie układu krążenia, włącznie z ciągłym monitorowaniem EKG pod kątem możliwych zaburzeń rytmu serca. W razie zastosowania leczenia przeciwartmicznego należy pamiętać, że podanie dyzopiramidu, prokainamidu i chinidyny pacjentowi z ostrym przedawkowaniem lurazydonu może teoretycznie zagrażać wydłużeniem odstępu QT. Również po zastosowaniu bretylium może dojść do addytywnego działania  $\alpha$ -adrenolitycznego bretylium i lurazydonu, powodując trudne do opamiętania niedociśnienie.

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

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

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

## **Monitorowanie stosowania technologii**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” (w przypadku Polski jest to Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku. [ChPL Latuda].

## **Działania niepożądane**

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

Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli Działania niepożądane leku uzyskane ze zbiorczych danych i pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej i zalecanego terminu wymieniono w Tabeli 1 poniżej. Częstość występowania działań niepożąda-



nych zaobserwowanych w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z przyjętą klasyfikacją częstości. Zastosowana klasyfikacja częstości to: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Latuda przez dorosłych.**

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Eozynofilia Leukopenia	Neutropenia ****
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Pobudzenie Lęk Niepokój psychoruchowy	Koszmary senne Katatonia Napady paniki	Zachowania samobójcze	Zaburzenia snu****
Zaburzenia układu nerwowego	Akatyzja	Senność* Parkinsonizm** Zawroty głowy Dystonia*** Dyskinezy	Ospalność Dyzartria Późne dyskinezy Omdlenie Drgawki	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) Incydent mózgowonaczyniowy	
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Częstoskurcz	Dławica piersiowa Blok przedsionkowo-komorowy I. stopnia Rzadkoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie Niedociśnienie ortostacyjne Uderzenia gorąca Podwyższenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka Wymioty Niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny	Wzdęcia Dysfagia Zapalenie żołądka		

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		Suchość w ustach Ból w nadbrzuchu Dyskomfort w żołądku			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Nadmierna potliwość	Obrzęk naczynioruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców Szttywność mięśniowo-szkieletowa	Szttywność stawów Ból mięśni Ból szyi	Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Dyzuria	Niewydolność nerek	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół odstawienia leku u noworodków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi Zaburzenia erekcji Brak miesiączki Bolesne miesiączkowanie	Bóle piersi Mlekokotok	Powiększenie piersi****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Zaburzenia chodu	Nagły zgon	
Badania diagnostyczne		Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi			

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

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

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

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

*Opracowano na podstawie [ChPL Latuda]*

Tab. 23. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Lutuda przez młodzież.

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli Nieżyt nosa Zakażenie górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Neutropenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia (w tym zwiększone stężenie prolaktyny we krwi)	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy Hiperandrogenizm Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu Zwiększenie apetytu	Hiperinsulinemia		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny Pobudzenie Lęk Depresja Bezsenna noc Zaburzenia psychotyczne Schizofrenia Napięcie	Agresja Apatia Stan splątania Nastrój depresyjny Zaburzenia dysocjacyjne Halucynacje (słuchowe) Halucynacje (wzrokowe) Myśli mordercze Zachowania impulsywne Trudności w zasypianiu Spadek libido Wzrost libido Ospatość Zmiany stanu psychicznego Obsesje Ataki paniki Nadpobudliwość psychoruchowa Niepokój ruchowy Zaburzenia snu Myśli samobójcze Zbyt wczesne budzenie Zaburzenia myślenia		
Zaburzenia układu nerwowego	Aktywność Bóle głowy Senność	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Dyskineza Dystonia***	Posturalne zawroty głowy Zaburzenia smaku Hiperkinezja		

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Częstość niezna-na
	*	Parkinsonizm**	Zaburzenia pamięci Migrena Parestezje Nadpobudliwość psychoruchowa Zespół niespokojnych nóg Dyskineza późna Napięciowy ból głowy		
Zaburzenia oka			Zaburzenia akomodacji oka Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Przeczulica słuchowa		
Zaburzenia czynności serca		Częstoskurcz	Kołatanie serca Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe		
Zaburzenia naczyniowe			Hipotensja ortostaticzna Nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Ból jamy ustnej i gardła Duszność		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności	Zaparcia Suchość ust Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej Ból w nadbrzuszu Zaburzenia wydzielania śliny Biegunka Dyspepsja Suchość warg Ból zęba		
Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej		Nadmierna potliwość	Łysienie Nieprawidłowość wzrostu włosów Wysypka Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztwność mięśni	Bóle stawów Zwiększone napięcie mięśni Sztwność mięśniowo-szkieletowa Bóle mięśniowe Bóle kończyn Bóle szczęki		
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Bilirubinuria Dyzuria Zaburzenia mikcji Wielomocz Białkomocz Zaburzenia nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji	Brak miesiączki Bóle piersi Zaburzenia wytrysku Mlekotok		

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
			Ginekomastia Nieregularny cykl miesięczkowy Rzadkie miesiączkowanie Dysfunkcje seksualne		
Zaburzenia wrodzone i genetyczne oraz obciążenia rodzinne			Zespół Tourette'a		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Zmęczenie Drażliwość	Dreszcze Zaburzenia chodu Marazm Niesercowy ból w klatce piersiowej Gorączka		
Badania diagnostyczne		Podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi Podwyższony poziom białka C-reaktywnego Obniżenie masy ciała Podwyższenie masy ciała	Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej Wynik pozytywny na przeciwciała przeciw-tarczycowe Podwyższony poziom aminotransferazy asparagianowej Obniżony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi Podwyższony poziom cholesterolu we krwi Podwyższone stężenie glukozy we krwi Podwyższone stężenie insuliny we krwi Obniżony poziom testosteronu we krwi Wzrost stężenia TSH we krwi Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi Skrócenie odstępu PQ w EKG Obniżenie poziomu hemoglobiny Obniżenie poziomu HDL Obniżenie poziomu LDL		
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach			Umyślne przedawkowanie		

\*Senność obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: nadmierna senność, ospałość i sennaść.

\*\*Parkinsonizm obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: sztywność mięśniowa typu „koła zębatego”, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja, parkinsonizm i drżenie.

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
---------------------------	---------------	--------	----------------	--------	-------------------

\*\*\* Dystonia obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: dystonia, kryzys okulogiryczny i kręcz karku.

Opracowano na podstawie [ChPL Latuda]

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

### **Szczególne zdarzenia dotyczące grupy farmakoterapeutycznej**

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

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

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

### **Kompetencje personelu**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami [ChPL Latuda].

### **3.5.2.5 Kariprazyna**

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 11) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 12) kariprazyny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Reagila].

**Tab. 24. Charakterystyka Reagila (kapsułki twarde)**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Reagila, 1,5 mg, 28 kapsulek twardych GTIN 05909991337056 Reagila, 3 mg, 28 kapsulek twardych GTIN 05909991337155 Reagila, 4,5 mg, 28 kapsulek twardych GTIN 05909991337230 Reagila, 6 mg, 56 kapsulek twardych GTIN 05909991337346
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX15
<b>Substancja czynna</b>	kariprazyna
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę</u> Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną.</p> <p><u>Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny</u> Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia.</p> <p><u>Pominięcie przyjęcia dawki</u> W razie pominięcia dawki produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Jeżeli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z regularnym schematem. Nie zaleca się przyjmowania dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u> <b>Zaburzenia czynności nerek</b> Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny (CrCl) <math>\geq 30</math> ml/min i <math>&lt; 89</math> ml/min). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl <math>&lt; 30</math> ml/min). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. <b>Zaburzenia czynności wątroby</b> Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (5-9 punktów w skali Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (10-15 punktów w skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. <b>Pacjenci w podeszłym wieku</b> Dostępne dane dotyczące leczenia pacjentów w wieku podeszłym (<math>\geq 65</math> lat) nie są wystarczające, aby ocenić, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie</p>

	<p>różni się od odpowiedzi młodszych pacjentów. Wybór dawki u pacjentów w wieku podeszłym powinien być bardziej ostrożny.</p> <p><b><u>Dzieci i młodzież</u></b>          Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kariprazyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><b><u>Sposób podawania</u></b>          Produkt leczniczy Reagila przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku. Podczas stosowania kariprazyny należy unikać spożywania alkoholu.</p>
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Mechanizm działania kariprazyny nie jest dokładnie poznany. Działanie terapeutyczne kariprazyny może wynikać z jednoczesnej częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D3, D2 (wartości Ki, odpowiednio, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0,71 nM) i receptory serotoniny 5-HT1A (wartość Ki 1,4-2,6 nM) oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoniny 5-HT2B, 5-HT2A oraz receptory histaminowe H1 (wartości Ki, odpowiednio, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM i 23,3 nM). Kariprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoniny 5-HT2C oraz adrenergicznych <math>\alpha</math>1 (wartości Ki, odpowiednio, 134 nM i 155 nM). Kariprazyna nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych (IC50 &gt;1000 nM). Dwa główne czynne metabolity, demetylokariprazyna i didemetylokariprazyna, podobnie wiążą się z receptorami in vitro oraz mają podobny profil aktywności, jak macierzysta substancja czynna.</p>

*Opracowano na podstawie ChPL Reagila*

**Tab. 25. Status rejestracyjny Reagila.**

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

*Opracowano na podstawie ChPL Reagila*

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4.

Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 [ChPL Reagila].

### **Przedawkowanie**

### **Objawy**



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

#### Postępowanie po przedawkowaniu

Postępowanie w razie przedawkowania powinno skupiać się na leczeniu podtrzymującym, w tym na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, zapewnieniu utlenowania i wentylacji, a także na leczeniu objawów. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym 13 monitorowaniem zapisu elektrokardiograficznego w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać produkty lecznicze przeciwcholinergiczne. Za względu na silne wiązanie kariprazyny z białkami osocza, nie wydaje się, by hemodializa była skuteczna w przypadku przedawkowania. Ścisłą obserwację i monitorowanie parametrów życiowych należy prowadzić aż do czasu ustąpienia objawów. Brak swoistej odtrutki dla kariprazyny [ChPL Reagila].

#### **Monitorowanie stosowania technologii**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Reagila].

#### **Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane podczas badań nad stosowaniem kariprazyny w leczeniu schizofrenii przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecaną terminologią w Tab. 26. Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, z najczęściej występującymi na początku, zgodnie z następującymi kategoriami częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

**Tab. 26. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Reagila.**

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość Eozynofilia	Neutropenia	
Zaburzenia układu				Nadwrażli-	

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
immunologiczne go				wość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Zmniejszenie stężenia tyreotropiny we krwi	Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia	Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi Cukrzyca Zwiększenie stężenia glukozy we krwi		
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu <sup>1</sup> Lęk	Zachowania samobójcze Majaczenie Depresja Zmniejszenie libido Zwiększenie libido Zaburzenia wzdrodu		
Zaburzenia układu nerwowego	Aktyzja <sup>2</sup> Parkinsonizm <sup>3</sup>	Sedacja Zawroty głowy Dystonia <sup>4</sup> Inne objawy pozapiramidowe i zaburzenia ruchu <sup>5</sup>	Dyskineza późna Dyskineza <sup>6</sup> Zaburzenia czucia Letarg	Drgawki Amnezja Afazja	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe Zaburzenia akomodacji Zmniejszona ostrość widzenia Podrażnienie oka	Zaćma Fotofobia	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
Zaburzenia serca		Tachyarytmia	Zaburzenia przewodzenia w sercu Bradyarytmia Wydłużenie odcinka QT na odczycie EKG Nieprawidłowe wartości		

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
			załamka T na odczycie EKG		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Czkawka		
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Nudności Zaparcia	Choroba reflowa przetyku	Dysfagia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		Toksyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd Wysypka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi		Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dyzuria Częste oddawanie moczu		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Noworodkowy zespół odstawienia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Pragnienie		

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

<sup>2</sup>Akatyzja: akatyzja, hiperaktywność psychoruchowa, niepokój.

<sup>3</sup>Parkinsonizm: akinezja, bradykinezja, spowolnienie umysłowe, objaw koła zębatego, zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia chodu, zmniejszona ruchliwość, sztywność stawów, drżenie, twarz maskowata, sztywność mięśniowa, sztywność mięśniowo-szkieletowa, sztywność karku, parkinsonizm

<sup>4</sup>Dystonia: kurcz powiek, dystonia, zwiększone napięcie mięśni, dystonia ustno-żuchwowa, kręcz szyi, szczykościsk

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

<sup>6</sup>Dyskineza: choreoatetoza, dyskineza, grymasy twarzy, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, wysunięty język

Opracowano na podstawie [ChPL Reagila]

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zmętnienie soczewek/Zaćma

Podczas badań nieklinicznych karpiprazyny dochodziło do rozwoju zaćmy. Dlatego w czasie badań klinicznych uważnie obserwowano przy użyciu lampy szczelinowej, czy nie tworzy się zaćma, a pacjenci z zaćmą byli wykluczeni z udziału w badaniach. Podczas programu rozwojowego dotyczącego stosowania karpiprazyny w schizofrenii zgłoszono nieliczne przy-

padki zaćmy, które charakteryzowały się jedynie niewielkim zmętnieniem soczewki bez oznak zaburzeń widzenia (13/3192; 0,4%). U niektórych z tych pacjentów występowały czynniki zakłócające. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym narządu wzroku było niewyraźne widzenie (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazyna: 22/2048; 1,1%).

#### Objawy pozapiramidowe

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

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

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

#### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

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

#### Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

#### Zmiany masy ciała

W badaniach krótkotrwałych występowały nieznacznie większe średnie przyrosty masy ciała w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do grupy placebo, wynoszące, odpowiednio, 1 kg i 0,3 kg. W długoterminowym badaniu oceniającym utrzymywanie się efektu terapeutycznego

tycznego nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do zmiany masy ciała w okresie od rozpoczęcia do zakończenia leczenia (1,1 kg dla kariprazyny i 0,95 dla placebo). W otwartej fazie badania podczas 20-tygodniowego stosowania kariprazyny, u 9% pacjentów wystąpiło zwiększenie masy ciała, które miało potencjalne znaczenie kliniczne (definiowane jako zwiększenie o  $\geq 7\%$ ), natomiast podczas fazy podwójnie zaślepionej zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym wystąpiło u 9,8% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie kariprazyną wobec 7,1% u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo po uprzednim 20-tygodniowym leczeniu kariprazyną w fazie otwartej. W badaniu oceniającym objawy negatywne średnia zmiana masy ciała wynosiła -0,3 kg dla kariprazyny oraz +0,6 kg dla rysperydonu, a zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym obserwowano u 6% pacjentów w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do 7,4% u pacjentów z grupy stosującej rysperydon.

#### Wydłużenie odstępu QT

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

#### **Kompetencje personelu**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami [ChPL Reagila].

## **3.6 Efekty zdrowotne**

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

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

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

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

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

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi EMA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe w leczeniu schizofrenii:

- PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*),
- CGI-S – skala ogólnego stanu klinicznego (ang. *Clinical Global Impressions improvement*),
- CGI-I – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression-Severity of Illness scale*),
- odpowiedź na leczenie,
- częstość nawrotów,
- hospitalizacja,
- zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności,
- zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny;

Opisy poszczególnych skal wykorzystywanych w celu oceny stanu pacjenta zamieszczono w Aneksie 3.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy kontrolowanych badań klinicznych, badań pragmatycznych z randomizacją, klinicznych badań kontrolnych bez randomizacji, badań jednoramiennych i badań obserwacyjnych. W analizie uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- dowolne zdarzenia niepożądane
- zgony.

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

### **3.7 Rodzaj i jakość dowodów**

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane kontrolowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne.

## 4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brekspiprazolu (Rxulti®) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
Interwencja (I)	brekspiprazol (Rxulti®)
Komparator (C)	Komparatory: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lurazydon,</li> <li>• karpiprazyna,</li> <li>• aripiprazol,</li> <li>• olanzapina,</li> <li>• rysperydon,</li> </ul> stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku PANSS,</li> <li>• CGI-S,</li> <li>• CGI-I,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• częstość nawrotów,</li> <li>• częstość hospitalizacji, częstość remisji,</li> <li>• zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności,</li> <li>• zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny;</li> </ul> Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zgony.</li> </ul>
Typy badań (S)	W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne,</li> <li>• randomizowane kontrolowane badania kliniczne</li> </ul> W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pragmatyczne z randomizacją,</li> <li>• kliniczne badania kontrolne bez randomizacji,</li> <li>• badania jednoramienne,</li> <li>• badania obserwacyjne</li> </ul>

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.



## 5 Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych

Tab. 28. Poziom dowodów wg ESMO.

Poziom dowodów	Definicja
I	dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrej jakości randomizowanych badań bez heterogeniczności
II	małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności
III	prospektywne badania kohortowe
IV	retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Źródło: ESMO 2020

Tab. 29. Stopień zaleceń wg ESMO.

Stopień zaleceń	Definicja
A	mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
B	mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane
C	niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie rekomendowane
D	umiarkowane dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, generalnie nie zalecane
E	mocne dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, nigdy nie zalecane

Źródło: ESMO 2020

## 6 Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu schizofrenii – na dzień na 8 grudnia 2022 r.

Tab. 30. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu schizofrenii na dzień 8 grudnia 2022 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
Amisulpridum	Amipryd, tabl., 100 mg	30 szt.	05909991412876	2020-11-01	23,33	24,50	27,89
Amisulpridum	Amipryd, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991412883	2020-11-01	46,66	48,99	55,77
Amisulpridum	Amipryd, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991412906	2020-11-01	93,31	97,98	111,39
Amisulpridum	Amisan, tabl., 200 mg	30 szt.	05909990762965	2022-01-01	44,01	46,21	55,62
Amisulpridum	Amisan , tabl., 200 mg	60 szt.	05909990762972	2021-09-01	93,64	98,32	111,54
Amisulpridum	Amisan, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	05909990762996	2022-01-01	93,53	98,21	111,54
Amisulpridum	Amisan , tabl., 50 mg	60 szt.	05909990762880	2022-03-01	23,65	24,83	27,89
Amisulpridum	ApoSuprid, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991348557	2022-09-01	46,73	49,07	55,77
Amisulpridum	ApoSuprid, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	05909991348649	2022-09-01	93,46	98,13	111,54
Amisulpridum	Solian, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990840816	2022-03-01	23,76	24,95	27,89
Amisulpridum	Solian, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05909990840915	2022-01-01	47,47	49,84	55,77
Amisulpridum	Solian, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991466114	2022-03-01	90,61	95,14	108,55
Amisulpridum	Solian, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	05909991471248	2022-09-01	90,61	95,14	108,55
Amisulpridum	Solian, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991452261	2021-11-01	90,72	95,26	108,67
Amisulpridum	Solian, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	05909990841011	2022-01-01	94,93	99,68	111,54
Amisulpridum	Symamis, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991410773	2020-03-01	46,71	49,05	55,77
Amisulpridum	Symamis, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991410803	2020-03-01	93,42	98,09	111,50
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 10 mg	56 szt.	05038256002573	2022-05-01	112,20	117,81	132,20
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05901878600888	2022-01-01	68,02	71,42	84,34
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05903792743528	2021-07-01	68,04	71,44	84,36
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990002306	2022-05-01	86,42	90,74	99,15
Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05901878600895	2022-01-01	136,04	142,84	159,76

Aripiprazolum	Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05903792743535	2021-07-01	136,08	142,88	159,80
Aripiprazolum	Abilify, tabletki, 15 mg	56 szt.	05909990002337	2022-05-01	172,80	181,44	198,30
Aripiprazolum	Abilify, tabletki, 30 mg	56 szt.	05909990002382	2022-05-01	345,72	363,01	384,35
Aripiprazolum	Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	1 fiol. proszku + fiol. rozp.	05702157142200	2020-09-01	1026,43	1077,75	1117,19
Aripiprazolum	Apiprax, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991279691	2022-09-01	76,68	80,51	93,43
Aripiprazolum	Apra, tabl., 10 mg	28 szt.	05906414001068	2022-05-01	61,56	64,64	66,10
Aripiprazolum	Apra, tabl., 10 mg	56 szt.	05906414001730	2020-01-01	123,12	129,28	132,20
Aripiprazolum	Apra, tabl., 10 mg	84 szt.	05906414001747	2020-01-01	183,76	192,95	198,30
Aripiprazolum	Apra, tabl., 15 mg	28 szt.	05906414001075	2022-05-01	90,50	95,03	99,15
Aripiprazolum	Apra, tabl., 15 mg	56 szt.	05906414001754	2020-01-01	172,86	181,50	198,30
Aripiprazolum	Apra, tabl., 15 mg	84 szt.	05906414001761	2020-01-01	273,78	287,47	297,45
Aripiprazolum	Apra, tabl., 30 mg	28 szt.	05906414001082	2022-07-01	175,78	184,57	198,30
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05906414001020	2021-11-01	61,56	64,64	66,10
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05906414001648	2022-11-01	123,12	129,28	132,20
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414001655	2022-11-01	183,76	192,95	198,30
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05906414001037	2021-11-01	90,50	95,03	99,15
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05906414001662	2022-11-01	172,86	181,50	198,30
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414001679	2022-11-01	273,78	287,47	297,45
Aripiprazolum	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie uca-	28 szt.	05906414001044	2022-07-01	175,78	184,57	198,30

	ripstnej, 30 mg						
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 10 mg	56 szt.	05907529463284	2022-11-01	112,20	117,81	132,20
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 15 mg	28 szt.	05907529463314	2021-11-01	82,12	86,23	99,15
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 15 mg	56 szt.	05907529463338	2022-11-01	172,86	181,50	198,30
Aripiprazolum	Aribit, tabl., 30 mg	56 szt.	05907529463383	2022-11-01	357,62	375,50	396,60
Aripiprazolum	Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991251475	2022-11-01	82,12	86,23	99,15
Aripiprazolum	Aricogan, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991265526	2022-11-01	78,30	82,22	95,14
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991232733	2022-05-01	54,54	57,27	66,10
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991232832	2022-01-01	86,94	91,29	99,15
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991232849	2022-11-01	93,31	97,98	106,23
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991232856	2022-05-01	172,86	181,50	198,30
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	60 szt.	05909991232863	2022-11-01	156,60	164,43	181,66
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 15 mg	90 szt.	05909991232887	2022-03-01	285,03	299,28	318,70
Aripiprazolum	Aripilek, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991232931	2022-07-01	172,86	181,50	198,30
Aripiprazolum	Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	30 szt.	05901720140241	2022-07-01	96,12	100,93	106,23
Aripiprazolum	Aripiprazole Aurovitas, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991339951	2021-09-01	100,16	105,17	99,15
Aripiprazolum	Aripiprazole Aurovitas, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt. (w blisterach perforowanych)	05909991270223	2021-09-01	100,16	105,17	99,15
Aripiprazolum	Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991263850	2021-03-01	69,55	73,03	85,95
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	28 szt.	05907626705690	2021-11-01	69,12	72,58	66,10
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	56 szt.	05907626705713	2021-11-01	139,32	146,29	132,20
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	28 szt.	05907626705836	2021-11-01	105,57	110,85	99,15
Aripiprazolum	Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	56 szt.	05907626705850	2021-11-01	212,49	223,11	198,30
Aripiprazolum	Aripiprazole SymPhar, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229634	2021-11-01	96,98	101,83	99,15
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991404659	2021-05-01	52,81	55,45	65,84

Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991404666	2021-05-01	105,62	110,90	125,30
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991404673	2021-05-01	79,23	83,19	96,11
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991404680	2021-05-01	158,46	166,38	183,30
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 20 mg	28 szt.	05909991404697	2021-05-01	105,62	110,90	125,30
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 20 mg	56 szt.	05909991404703	2021-05-01	211,25	221,81	240,20
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991404710	2021-05-01	158,46	166,38	183,30
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 30 mg	56 szt.	05909991404727	2021-05-01	316,92	332,77	354,11
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991404635	2021-05-01	26,41	27,73	33,05
Aripiprazolum	Arpixon, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991404642	2021-05-01	52,81	55,45	65,84
Aripiprazolum	Arypiprazol Glenmark, tabl., 15 mg	28 szt.	05902020241447	2021-11-01	79,23	83,19	96,11
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991205225	2021-05-01	68,36	71,78	66,10
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991205256	2021-05-01	136,72	143,56	132,20
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991385682	2020-01-01	74,50	78,23	91,16
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991205324	2021-05-01	102,54	107,67	99,15
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991205355	2021-05-01	205,08	215,33	198,30
Aripiprazolum	Aryzalera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991205423	2022-11-01	192,24	201,85	198,30
Aripiprazolum	Asduter, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991229696	2022-07-01	56,10	58,91	66,10
Aripiprazolum	Asduter, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229733	2021-11-01	96,98	101,83	99,15
Aripiprazolum	Explemed, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991236946	2022-03-01	87,05	91,40	99,15
Aripiprazolum	Explemed, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991236953	2022-03-01	172,86	181,50	198,30
Cariprazine	Reagila, kaps. twarde, 1.5 mg	28 szt.	05909991337056	2021-11-01	204,98	215,23	233,11
Cariprazine	Reagila, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	05909991337155	2021-11-01	204,98	215,23	233,11
Cariprazine	Reagila, kaps. twarde, 4.5 mg	28 szt.	05909991337230	2021-11-01	204,98	215,23	233,11
Lurasidonum	Latuda, tabl. powl., 18.5 mg	28 szt.	05909991108670	2022-09-01	199,98	209,98	227,73
Lurasidonum	Latuda, tabl. powl., 37 mg	28 szt.	05909991108762	2022-09-01	199,98	209,98	227,73
Lurasidonum	Latuda, tabl. powl., 74 mg	28 szt.	05909991108878	2022-09-01	199,98	209,98	227,73
Olanzapina	Olanzin, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991369781	2022-03-01	56,16	58,97	71,62
Olanzapina	Olanzin, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909991369743	2022-03-01	27,65	29,03	37,68
Olanzapinum	Anzorin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990806799	2022-03-01	56,16	58,97	71,21

Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990806843	2022-03-01	83,70	87,89	102,20
Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990806881	2022-03-01	111,24	116,80	133,04
Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990806751	2022-03-01	28,08	29,48	37,79
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991480592	2022-11-01	72,14	75,75	87,99
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991461294	2022-03-01	72,58	76,21	88,44
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990824106	2022-03-01	75,60	79,38	91,62
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909991480622	2022-11-01	144,29	151,50	167,74
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909991461300	2022-03-01	145,15	152,41	168,65
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909990827343	2022-05-01	149,90	157,40	173,64
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990824076	2022-03-01	37,80	39,69	47,02
Olanzapinum	Egolanza, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991095666	2022-05-01	74,95	78,70	90,94
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990697649	2022-01-01	63,29	66,45	78,69
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909991136475	2021-09-01	63,29	66,45	78,69
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991136499	2020-09-01	86,18	90,49	104,80
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909991136512	2020-09-01	114,91	120,66	136,90
Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990697526	2022-01-01	31,64	33,22	41,53

Olanzapinum	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909991136451	2021-09-01	31,64	33,22	41,53
Olanzapinum	Olanzapina Stada, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990896745	2021-05-01	64,80	68,04	80,28
Olanzapinum	Olanzapina Stada, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990896738	2021-05-01	32,40	34,02	42,33
Olanzapinum	Olanzapine +pharma, tabl., 10 mg	30 szt.	05901720140074	2022-07-01	73,44	77,11	89,76
Olanzapinum	Olanzapine +pharma, tabl., 5 mg	30 szt.	05901720140067	2022-07-01	36,72	38,56	47,21
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990793365	2022-05-01	75,88	79,67	91,91
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990793389	2022-05-01	75,88	79,67	91,91
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	98 szt.	05909991230616	2022-05-01	260,28	273,29	292,56
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 10 mg	98 szt.	05909991230593	2022-05-01	271,62	285,20	304,47
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990793402	2022-05-01	148,75	156,19	172,43
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990793341	2022-05-01	36,27	38,08	46,39
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	98 szt.	05909991230609	2022-05-01	130,14	136,65	151,92
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 5 mg	98 szt.	05909991230586	2022-05-01	135,00	141,75	157,02
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990865956	2022-11-01	40,93	42,98	55,22
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w ja-	28 szt.	05909990866021	2022-11-01	61,40	64,47	78,78

	mie ustnej, 15 mg						
Olanzapinum	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990865901	2022-11-01	20,47	21,49	29,80
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990763467	2021-07-01	78,62	82,55	94,04
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990763481	2021-11-01	117,94	123,84	138,15
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990763498	2021-11-01	157,25	165,11	181,35
Olanzapinum	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990763443	2021-07-01	39,31	41,28	47,02
Olanzapinum	Olanzapine Mylan, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05901878600451	2022-03-01	60,43	63,45	75,69
Olanzapinum	Olanzapine Mylan, tabl. powl., 10 mg	98 szt.	05902020926870	2021-01-01	200,88	210,92	230,19
Olanzapinum	Olanzaran, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990766901	2022-05-01	57,46	60,33	72,57
Olanzapinum	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990767052	2022-05-01	57,46	60,33	72,57
Olanzapinum	Olanzaran, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990766895	2022-05-01	28,73	30,17	38,49
Olanzapinum	Olanzin, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990637218	2022-01-01	72,71	76,35	88,59
Olanzapinum	Olanzin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990637126	2022-01-01	34,21	35,92	44,23
Olanzapinum	Olazax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990782246	2022-05-01	66,53	69,86	82,11
Olanzapinum	Olazax, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990782239	2022-05-01	33,26	34,92	43,23
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990782260	2022-05-01	66,53	69,86	82,11
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	05909991094539	2022-05-01	99,79	104,78	119,09
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulega-	28 szt.	05909990925186	2022-05-01	133,06	139,71	155,95



	jące rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg						
Olanzapinum	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990782253	2022-05-01	33,26	34,92	43,23
Olanzapinum	Olpinat, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990781805	2022-01-01	69,12	72,58	84,82
Olanzapinum	Olpinat, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990781782	2022-01-01	33,48	35,15	43,46
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	112 szt.	05909991231910	2022-05-01	309,66	325,14	345,38
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	120 szt.	05909991144265	2021-09-01	296,14	310,95	331,74
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990335367	2022-01-01	77,78	81,67	93,91
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990422241	2021-09-01	83,92	88,12	100,76
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05909990335374	2021-05-01	157,03	164,88	181,12
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05909990422258	2021-09-01	167,83	176,22	192,87
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909991066000	2022-01-01	251,75	264,34	283,06
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	112 szt.	05909991231927	2022-05-01	154,83	162,57	178,81
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	120 szt.	05909991144258	2021-09-01	148,07	155,47	172,12
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990335343	2022-01-01	38,89	40,83	47,02
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990422265	2021-09-01	41,96	44,06	50,38
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909990335350	2021-05-01	78,52	82,45	94,04
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	05909990422272	2021-09-01	83,92	88,12	100,76
Olanzapinum	Olzapin, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991065942	2022-01-01	125,87	132,16	146,88
Olanzapinum	Ranofren, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990640287	2022-01-01	81,35	85,42	94,04
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05903792743061	2021-07-01	49,03	51,48	63,72
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05901878600123	2021-01-01	64,80	68,04	80,28
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990069866	2022-01-01	73,74	77,43	89,67
Olanzapinum	Zalasta, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991081911	2022-01-01	73,74	77,43	89,67
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	05909990069897	2021-05-01	192,77	202,41	219,75
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 10 mg	70 szt.	05909990069361	2021-05-01	192,77	202,41	219,75
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990069958	2022-01-01	110,62	116,15	130,46

Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	70 szt.	05909990069989	2021-05-01	289,16	303,62	323,38
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990070008	2022-01-01	147,50	154,88	171,12
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	70 szt.	05909990070046	2021-05-01	385,55	404,83	427,01
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 5 mg	28 szt.	05901878600826	2022-01-01	24,49	25,71	34,02
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 5 mg	28 szt.	05903792743078	2021-07-01	24,52	25,75	34,06
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990069705	2022-01-01	36,87	38,71	47,02
Olanzapinum	Zalasta, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991081812	2022-01-01	36,87	38,71	47,02
Olanzapinum	Zalasta, tabl., 5 mg	70 szt.	05909990069293	2021-05-01	96,39	101,21	114,55
Olanzapinum	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	05909990069750	2021-05-01	96,39	101,21	114,55
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 10 mg	120 szt.	05906414000610	2022-07-01	337,48	354,35	375,14
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990917013	2022-01-01	87,16	91,52	100,76
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	05909991064716	2022-01-01	87,16	91,52	100,76
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909991191184	2021-07-01	261,47	274,54	293,26
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 15 mg	30 szt.	05906414002737	2022-07-01	126,52	132,85	147,57
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 15 mg	90 szt.	05906414002744	2022-07-01	379,57	398,55	420,38
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05906414002751	2022-07-01	168,70	177,14	193,79
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05906414002768	2022-07-01	506,09	531,39	556,33
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 5 mg	120 szt.	05906414000603	2022-07-01	168,74	177,18	193,83
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909991064518	2022-01-01	39,99	41,99	50,38
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990916917	2022-01-01	43,58	45,76	50,38
Olanzapinum	Zolafren, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991191177	2021-07-01	130,73	137,27	151,14
Olanzapinum	Zolafren, kaps. twarde, 7.5 mg	30 szt.	05909991064617	2022-01-01	59,99	62,99	73,71
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulega-	112 szt.	05906414000696	2022-07-01	314,98	330,73	350,97

	jące rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg						
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990775682	2022-01-01	80,73	84,77	94,04
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414000665	2022-03-01	237,57	249,45	267,76
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	112 szt.	05906414000702	2022-07-01	472,47	496,09	520,20
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990775712	2022-01-01	121,10	127,16	141,06
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414000672	2022-03-01	356,36	374,18	395,39
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	112 szt.	05906414000719	2022-07-01	629,96	661,46	689,44
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990775729	2022-01-01	161,47	169,54	185,78
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	84 szt.	05906414000689	2022-03-01	475,14	498,90	523,01
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	112 szt.	05906414000658	2022-07-01	157,49	165,36	181,60
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990775675	2022-01-01	40,36	42,38	47,02
Olanzapinum	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	84 szt.	05906414000641	2022-03-01	118,78	124,72	139,03
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991097011	2022-01-01	79,02	82,97	95,62

Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05903060609709	2022-11-01	247,85	260,24	278,96
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 15 mg	30 szt.	05909990849581	2022-11-01	127,33	133,70	148,42
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 15 mg	90 szt.	05903060609716	2022-11-01	374,71	393,45	415,28
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990849635	2022-11-01	174,96	183,71	200,36
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05903060609723	2022-11-01	503,50	528,68	553,62
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909991096816	2022-01-01	39,19	41,15	49,80
Olanzapinum	Zolaxa, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05903060609693	2022-11-01	121,19	127,25	141,97
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990892129	2022-03-01	77,72	81,61	93,84
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05909990892143	2021-11-01	157,25	165,11	181,35
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990892150	2022-03-01	119,75	125,74	140,05
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05909990892174	2021-11-01	240,41	252,43	270,74
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990892303	2022-03-01	161,48	169,55	185,79
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	56 szt.	05909990892341	2021-11-01	322,96	339,11	359,35
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990892082	2022-03-01	36,89	38,73	47,02
Olanzapinum	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	56 szt.	05909990892105	2021-11-01	76,81	80,65	92,89
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990914647	2021-03-01	62,91	66,06	78,30
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej,	28 szt.	05909990914654	2021-03-01	103,68	108,86	123,17

	15 mg						
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990914661	2021-03-01	120,96	127,01	143,25
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990914630	2021-03-01	31,10	32,66	40,97
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + 1 strzykawka + 3 igły	05909990686803	2022-01-01	546,48	573,80	600,74
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + 1 strzykawka + 3 igły	05909990686827	2022-01-01	785,78	825,07	858,20
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + 1 strzykawka + 3 igły	05909990686834	2022-01-01	1060,84	1113,88	1154,23
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	05909990910762	2022-09-01	39,96	41,96	45,54
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	05909990910779	2022-09-01	79,92	83,92	91,07
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	05909990897780	2022-09-01	5,83	6,12	5,69
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990719853	2022-01-01	32,94	34,59	42,99
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990720163	2022-01-01	66,96	70,31	82,68
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990719389	2022-01-01	5,51	5,79	5,69
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990720309	2022-01-01	100,44	105,46	119,86

Quetiapinum	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991326319	2020-11-01	68,04	71,44	83,81
Quetiapinum	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991326371	2020-11-01	103,68	108,86	123,26
Quetiapinum	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991326432	2020-11-01	140,40	147,42	163,79
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990806362	2022-01-01	36,50	38,33	45,54
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990806386	2022-01-01	73,01	76,66	89,03
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990806355	2022-01-01	5,72	6,01	5,69
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990722365	2022-01-01	35,37	37,14	45,54
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990722426	2022-01-01	70,74	74,28	86,65
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990722327	2022-05-01	106,11	111,42	125,82
Quetiapinum	Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990055562	2022-01-01	38,49	40,41	45,54
Quetiapinum	Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990055593	2022-01-01	75,91	79,71	91,07
Quetiapinum	Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990055531	2022-01-01	5,83	6,12	5,69
Quetiapinum	Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990055630	2022-01-01	113,55	119,23	133,63
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991219420	2022-05-01	56,21	59,02	68,30
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219468	2022-05-01	74,95	78,70	91,07
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219505	2022-05-01	112,43	118,05	132,45
Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991219543	2022-05-01	149,90	157,40	173,77

Quetiapinum	Ketilept retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991219383	2022-05-01	18,74	19,68	22,77
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	100 szt.	05909990058785	2022-01-01	63,83	67,02	75,89
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909990058778	2022-01-01	19,01	19,96	22,77
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990081233	2022-05-01	39,64	41,62	45,54
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	100 szt.	05909990058761	2022-01-01	127,44	133,81	148,87
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05909990058754	2022-01-01	37,48	39,35	45,54
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990081196	2022-05-01	77,22	81,08	91,07
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 25 mg	100 szt.	05909990058808	2022-01-01	19,98	20,98	18,97
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990779062	2022-01-01	112,27	117,88	132,28
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990430857	2022-01-01	41,04	43,09	45,54
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990430888	2022-01-01	82,08	86,18	91,07
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990430840	2022-01-01	5,94	6,24	5,69
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219901	2022-01-01	74,74	78,48	90,85
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219963	2022-01-01	112,10	117,71	132,11
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991220020	2022-01-01	149,47	156,94	173,30
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	05909991219758	2022-01-01	9,34	9,81	11,38
Quetiapinum	Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990074143	2022-01-01	37,48	39,35	45,54
Quetiapinum	Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990074235	2022-01-01	74,96	78,71	91,07
Quetiapinum	Kventiax 25 mg tabletki	30 szt.	05909990074068	2022-01-01	5,18	5,44	5,69

	powlekane, tabl. powl., 25 mg						
Quetiapinum	Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990074280	2022-01-01	112,44	118,06	132,45
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991205591	2021-05-01	55,89	58,68	68,30
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991205676	2021-05-01	74,52	78,25	90,62
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991205737	2021-05-01	111,78	117,37	131,77
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991380922	2022-03-01	142,56	149,69	166,06
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991255367	2022-03-01	18,68	19,61	22,77
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990688234	2022-01-01	41,04	43,09	45,54
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909990688272	2022-01-01	61,56	64,64	68,30
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990688296	2022-01-01	82,08	86,18	91,07
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990688241	2022-01-01	5,92	6,22	5,69
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990688265	2022-01-01	123,12	129,28	136,61
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05906414000894	2022-03-01	56,60	59,43	68,30
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909990965373	2022-11-01	75,60	79,38	91,07
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o prze-	60 szt.	05909990965403	2022-11-01	113,40	119,07	133,47



	dłużonym uwalnianiu, 300 mg						
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909990965441	2022-11-01	151,20	158,76	175,13
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990965335	2022-03-01	9,34	9,81	11,38
Quetiapinum	Pinexet 100 mg, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990788590	2022-01-01	39,95	41,95	45,54
Quetiapinum	Pinexet 200 mg, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990788651	2022-01-01	78,83	82,77	91,07
Quetiapinum	Pinexet 25 mg, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990788583	2022-01-01	5,61	5,89	5,69
Quetiapinum	Pinexet 300 mg, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990788675	2022-01-01	117,82	123,71	136,61
Quetiapinum	Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991358570	2020-11-01	56,52	59,35	68,30
Quetiapinum	Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991358648	2020-11-01	66,94	70,29	82,66
Quetiapinum	Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991358792	2020-11-01	100,42	105,44	119,84
Quetiapinum	Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991358945	2020-11-01	140,38	147,40	163,77
Quetiapinum	Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	05909991358495	2020-11-01	8,78	9,22	11,38
Quetiapinum	Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	60 szt.	05909991435813	2021-11-01	200,82	210,86	229,26
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990938544	2021-05-01	36,61	38,44	45,54
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990938704	2021-05-01	73,22	76,88	89,26

Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05901384806057	2021-05-01	4,70	4,94	5,69
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990938766	2021-05-01	109,84	115,33	129,73
Quetiapinum	Setinin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990736393	2022-03-01	37,08	38,93	45,54
Quetiapinum	Setinin, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990736461	2022-03-01	74,16	77,87	90,24
Quetiapinum	Setinin, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990736492	2022-05-01	111,24	116,80	131,20
Quetiapinum	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991087180	2022-05-01	71,28	74,84	87,21
Quetiapinum	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991087258	2022-05-01	106,92	112,27	126,67
Quetiapinum	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991087005	2022-05-01	17,82	18,71	22,77
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg	1 amp.-strz. 1,315ml + 2 igły	05909991281465	2022-01-01	3363,88	3532,07	3603,66
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg	1 amp.-strz. 1,75ml + 2 igły	05909991281472	2022-01-01	4485,65	4709,93	4795,76
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg	1 amp.-strz. 2,625ml + 2 igły	05909991281489	2022-01-01	6731,40	7067,97	7182,47
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861194	2022-09-01	1262,21	1325,32	1370,20
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861200	2022-09-01	1906,89	2002,23	2055,30
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861187	2022-09-01	943,40	990,57	1027,64
Risperidonum	Orizon, tabl. powl., 1 mg	20 szt.	05909990831258	2022-03-01	6,43	6,75	7,15
Risperidonum	Orizon, tabl. powl., 1 mg	60 szt.	05909990831265	2022-03-01	16,20	17,01	21,44

Risperidonum	Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. 100 ml	05909990690138	2022-01-01	31,32	32,89	35,73
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990831272	2022-03-01	32,40	34,02	41,62
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990831289	2022-03-01	48,60	51,03	60,63
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990831296	2022-03-01	62,10	65,21	76,51
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990044481	2022-01-01	6,53	6,86	7,15
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990044344	2022-01-01	13,28	13,94	14,29
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990044252	2022-01-01	20,63	21,66	21,44
Risperidonum	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990044146	2022-01-01	28,30	29,72	28,58
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990336524	2022-01-01	7,02	7,37	7,15
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990336548	2022-01-01	21,06	22,11	21,44
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990336487	2022-01-01	13,82	14,51	14,29
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990336500	2022-01-01	41,47	43,54	42,87
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990336555	2022-01-01	19,39	20,36	21,44
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990336579	2022-01-01	58,16	61,07	64,31
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990336586	2022-01-01	27,65	29,03	28,58
Risperidonum	Risperon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990336609	2022-01-01	82,94	87,09	85,74
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990670413	2022-01-01	7,13	7,49	7,15
Risperidonum	Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990423828	2022-01-01	34,56	36,29	35,73
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990670512	2022-01-01	14,26	14,97	14,29
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990670611	2022-01-01	18,36	19,28	21,44
Risperidonum	Rispolept, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990670710	2022-01-01	21,60	22,68	28,58
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058227	2022-01-01	286,90	301,25	317,18
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzy-	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesi-	05909991058128	2022-01-01	430,35	451,87	475,75

	kiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	ny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego					
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058029	2022-01-01	577,80	606,69	634,36
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 1 mg	20 szt.	05909990567683	2022-01-01	7,17	7,53	7,15
Risperidonum	Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 100 ml	05909990721405	2022-01-01	36,85	38,69	35,73
Risperidonum	Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 30 ml	05909990721399	2022-01-01	10,69	11,22	10,72
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 2 mg	20 szt.	05909990567737	2022-01-01	15,03	15,78	14,29
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 3 mg	20 szt.	05909990567935	2022-01-01	22,25	23,36	21,44
Risperidonum	Ryspolit, tabl. powl., 4 mg	20 szt.	05909990568031	2022-01-01	30,24	31,75	28,58
Risperidonum	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 szt.	05909990034932	2022-01-01	5,94	6,24	7,15
Risperidonum	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 szt.	05909990680849	2022-01-01	13,38	14,05	17,86
Risperidonum	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 szt.	05909990034994	2022-01-01	11,88	12,47	14,29
Risperidonum	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 szt.	05909990680863	2022-01-01	26,77	28,11	34,86
Sertindolum	Serdolect, tabl. powl., 12 mg	28 szt.	05909991089313	2022-01-01	237,60	249,48	267,89
Sertindolum	Serdolect, tabl. powl., 16 mg	28 szt.	05909991089412	2022-01-01	316,98	332,83	353,21
Sertindolum	Serdolect, tabl. powl., 4 mg	30 szt.	05909991089214	2022-01-01	80,44	84,46	97,18
Ziprasidonum	Zypsila, kaps. twarde, 80 mg	56 szt.	05909990681228	2022-01-01	184,68	193,91	211,26

UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, LF - limit finansowania; Uwzględnione zostały leki przypisywane na schizofrenię z  
specyficznymi wskazaniami.

## 7 Aneks 3. Opis skal wykorzystywanych w ocenie stanu pacjenta

Tab. 31. Punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie.

Punkt końcowy	Definicja
Skala PANSS	<p>PANSS składa się z trzech podskal zawierających łącznie 30 konstruktów objawów. W przypadku każdego konstruktów objawowego nasilenie oceniane jest na 7-punktowej skali, gdzie wynik 1 oznacza brak objawów, a wynik 7 - bardzo nasilone objawy.</p> <p>Konstrukty objawów pozytywnych to urojenia, dezorganizacja pojęciowa, zachowania halucynacyjne, podniecenie, poczucie wielkości, podejrzliwość/prześladowanie i wrogość.</p> <p>Konstrukty objawów negatywnych to stłumiony afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt, pasywne/apatyczne wycofanie społeczne, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, brak spontaniczności i przepływu rozmowy, stereotypowe myślenie.</p>
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	<p>Całkowity wynik PANSS jest sumą ocen dla 7 pozytywnych pozycji skali, 7 negatywnych pozycji skali i 16 ogólnych pozycji skali psychopatologii z panelu PANSS. Całkowity wynik PANSS mieści się w zakresie 30-210 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.</p>
Redukcja objawów pozytywnych w skali PANSS	<p>Wynik pozytywnej podskali PANSS jest sumą ocen dla 7 pozytywnych pozycji skali z panelu PANSS. Wynik pozytywnej podskali PANSS mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy.</p>
Redukcja objawów negatywnych w skali PANSS	<p>Wynik podskali negatywnej PANSS jest sumą ocen dla 7 pozycji skali negatywnej z panelu PANSS. Wynik podskali negatywnej PANSS mieści się w zakresie 7-49, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.</p>
Odpowiedź na leczenie	<p>STEP 203: zmniejszenie całkowitego wyniku w skali PANSS o <math>\geq 30\%</math> w stosunku do wartości początkowej lub wynik w skali CGI-I wynoszący 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa) w tygodniu 6.</p>
Zmiana wyniku w skali CGI-I	<p>Skala oceniająca całkowitą poprawę stanu pacjenta, niezależnie od tego, czy była ona spowodowana wyłącznie leczeniem farmakologicznym. Wszystkie odpowiedzi porównywano ze stanem pacjenta na początku badania przed podaniem pierwszej dawki leku. Wybory odpowiedzi obejmowały następujące elementy: 0=brak oceny; 1=bardzo duża poprawa; 2=duża poprawa; 3=minimalna poprawa; 4=bez zmian; 5=minimalne pogorszenie; 6=duże pogorszenie; 7=bardzo duże pogorszenie.</p>
Zmiana wyniku w skali CGI-S	<p>Skala oceniająca nasilenie choroby u pacjenta, odpowiadająca na pytanie: „jak bardzo chory psychicznie jest pacjent w tym momencie?” Wybory odpowiedzi obejmują następujące elementy: 0=brak oceny; 1=normalny, w ogóle nie chory; 2=granicznie chory psychicznie; 3=łagodnie chory; 4=umiarkowanie chory; 5=znacząco chory; 6=ciężko chory; 7=pośród najbardziej skrajnie chorych pacjentów.</p>
Zmiana w skali PSP	<p>PSP jest skalą mierzącą funkcjonowanie osobiste i społeczne w czterech domenach. Ocena opiera się na czterech głównych obszarach: (a) czynności społecznie użyteczne, w tym praca i nauka; (b) relacje osobiste i społeczne; (c) samoopieka; oraz (d) zachowania niepokojące i agresywne. Oceny są przeliczane na wynik całkowity w oparciu o 100-punktową skalę przy użyciu algorytmów w celu określenia odpowiedniego przedziału 10-punktowego oraz</p>

Punkt końcowy	Definicja
	<p>oceny osoby oceniającej w celu określenia wyniku całkowitego w przedziale 10-punktowym.</p> <p>Oceny od 71-100 odzwierciedlają jedynie łagodne trudności. Oceny od 31-70 odzwierciedlają wyraźną niepełnosprawność w różnym stopniu. Oceny od 1-30 odzwierciedlają funkcjonowanie tak słabe, że potrzebne jest intensywne wsparcie lub nadzór.</p>

PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych; CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów; CGI-I – skala ogólnego stanu klinicznego; PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego

# Spis rysunków

Rys. 1. Udział procentowy poszczególnych leków przeciwpsychotycznych II generacji w rynku – leczenie schizofrenii w Polsce w latach 2014-2019. .... 38



# Spis tabel

Tab. 1	Klasyfikacja Schizofrenii według ICD-10.....	8
Tab. 2.	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	17
Tab. 3.	Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	19
Tab. 4.	Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych. ....	21
Tab. 5.	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	25
Tab. 6.	Wnioskowany sposób finansowania. ....	30
Tab. 7.	Wnioskowane wskazanie.....	31
<b>[Redacted]</b>		
<b>[Redacted]</b>		
Tab. 10.	Rekomendacje refundacyjne dla brekspiprazolu (Rxulti®), stan na dzień 06.12.2022 r.....	36
Tab. 11.	Charakterystyka Abilify (tabletki) .....	40
Tab. 12.	Status rejestracyjny Abilify. ....	41
Tab. 13.	Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Abilify.....	44
Tab. 14.	Charakterystyka Egolanza (tabletki powlekane).....	46
Tab. 15.	Status rejestracyjny Egolanza. ....	48
Tab. 16.	Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Egolanza®. ....	50
Tab. 17.	Charakterystyka Risperidon Vipfarm (tabletki powlekane).....	54
Tab. 18.	Status rejestracyjny Risperidon Vipfarm. ....	55
Tab. 19.	Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Risperidon Vipfarm®. ....	57
Tab. 20.	Charakterystyka Latuda (tabletki).....	60
Tab. 21.	Status rejestracyjny Latuda. ....	62
Tab. 22.	Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Latuda przez dorosłych. ....	64
Tab. 23.	Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Latuda przez młodzież. ....	66
Tab. 24.	Charakterystyka Reagila (kapsułki twarde).....	70
Tab. 25.	Status rejestracyjny Reagila. ....	71
Tab. 26.	Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Reagila.....	72
Tab. 27.	Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	79
Tab. 28.	Poziom dowodów wg ESMO. ....	80
Tab. 29.	Stopień zaleceń wg ESMO. ....	80
Tab. 30.	Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu schizofrenii na dzień 8 grudnia 2022 r. ....	81

Tab. 31. Punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie..... 101

# Bibliografia

- Anczewska 2022** Anzewska M, Balicki M, Drożdżikowska A, Gorczyca P, Janus J, Paciorek S, Plisko R, Zięba M. Analiza świadczeń psychiatrycznych dla pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii sprawozdanych do Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2009-2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APA 2020** Keepers GA, Fochtman LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020 Sep 1;177(9):868-872.
- APA 2021** The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia / Guideline Writing Group, Systematic Review Group, Committee on Practice Guidelines; Third edition; American Psychiatric Association. 2021; ISBN 9780890424742
- Ascher-Svanum 2010** Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Stauffer V, Kinon BJ, Faries DE, Phillips GA, et al. Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:2403-10.
- BAP 2019** Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Uthegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020 Jan;34(1):3-78.
- Canadian Schizophrenia Guidelines 2017** Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2017;62(9):604-616.
- ChPL RXULTI** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rxulti>
- Citrome 2017** Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: absolute risk increase and number needed to harm. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37:138-147
- Conroy 2018** Conroy S, Francis M, Hulvershorn LA, Identifying and treating the prodromal phases of bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2018 Mar; 5(1): 113-128.
- Correll 2022** Correll CU, He Y, Therrien F, MacKenzie E, Meehan SR, Weiss C, Hefting N, Hobbart M. Effects of brexpiprazole on functioning in patients with schizophrenia: post hoc analysis of short- and long-term studies. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(2):20m13793
- DSM5** [https://floridabhcenter.org/wp-content/uploads/2021/03/Pages-2019-Psychotherapeutic-Medication-Guidelines-for-Adults\\_Schizophrenia\\_06-04-20.pdf](https://floridabhcenter.org/wp-content/uploads/2021/03/Pages-2019-Psychotherapeutic-Medication-Guidelines-for-Adults_Schizophrenia_06-04-20.pdf)
- EPA 2021** Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, Giordano GM, Nielsen MØ, Glenthøj LB, Pezzella P, Falkai P, Dollfus S, Gaebel W (2021). EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*, 64(1), e21, 1-15
- EPA 2022** Vita A, Gaebel W, Mucci A, Sachs G, Barlati S, Giordano GM, Nibbio G, Nordentoft M, Wykes T, Galderisi S (2022). *European Psychiatric Association*

- guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *European Psychiatry*, 65(1), e57, 1-16
- E-ZDROWIE 2021** <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-liczbie-wartosci-refundacji-swiadczen-zwiazanych-z-rozpoznaniem-schizofrenii>
- FDA Rexulti Frampton 2019** [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/205422s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/205422s007lbl.pdf)  
Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs*. 2019 Feb;79(2):189-200.
- Fleischhacker 2017** Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(1):11-21
- Kulik 2015** Kulik M., Małowicka M., Mucha E., Górka A., Chudzicka A., Ziobro M. Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy. Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Raport dostępny na życzenie: Janssen-Cilag Sp. z o.o
- McGrath 2008** McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76
- MNT 2022** <https://www.medicalnewstoday.com/articles/stages-of-schizophrenia>
- MNT 2021** <https://www.medicalnewstoday.com/articles/schizophrenia-second-generation-antipsychotics#takeaway>
- Okroj 2021** Okroj A. Jakość życia pacjentów ze schizofrenią. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu* 2(6)/2021
- Otsuka 2016** <https://www.otsuka-us.com/news/us-fda-approves-labeling-update-rexultir-brexiprazole-maintenance-treatment-schizophrenia>
- Owen 2016** Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):86-97.
- PTP 2019** Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Gałeczki P. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2. *Psychiatria Polska*. 2019;53(3):525-540. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/100697.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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.
- Rutecka 2017** Rutecka A., Ciura K., Nowakowska J. Brexpiprazol - nadzieja w leczeniu schizofrenii. *Farmacja Polska* 2017, tom 73 nr 1, ISSN 0014-8261
- Sieradzki 2019** Sieradzki A. Schizofrenia i jej konsekwencje zdrowotne jako problem zdrowia psychicznego. *Piel Zdr Publ* 2019,9:310.
- Szulc 2019** Szulc A, Samochowiec J, Schizofrenia z objawami negatywnymi. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van Os 2009** van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374(9690):635-645.
- WHO 2022** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

