

ANTIPSIHOTICE PROPUNERE PROTOCOALE

AMISULPRIDA – propunere protocol

1. Denumire științifică:
Amisulpridum
2. Clasa de medicamente de care aparține:
Antipsihotice atipice
3. Forme farmaceutice:
- comprimate amisulpridă: 50 mg, 200 mg, 400 mg.
4. Profil farmacologic:
- antagonist selectiv al receptorilor D₂, D₃ cu înaltă afinitate pentru D₂, D₃ mezolimbici
- nu are afinitate pentru receptorii D₁, D₄ și D₅, serotoninergici, α- adrenergici, histaminici H₁ și colinergici și nu se leagă de situsurile sigma.
5. Farmacocinetică:
- concentrație plasmatică maximă la aproximativ 1 ora după administrare și încă un nivel maxim obținut după 3-4 ore
- timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 12 ore
- metabolizare în proporție mică (aproximativ 4%)
- se elimină nemodificată prin urină
6. Mecanism de acțiune
- antagonist al receptorilor D₂ post-sinaptici la doze mari, cu eficacitate asupra simptomelor pozitive
- antagonist al receptorilor D₂/D₃ pre-sinaptici la doze mici, cu eficacitate asupra simptomelor negative
- tendința scăzută de a determina efecte adverse extrapiramidale poate fi legată de activitatea preferențială la nivelul sistemului limbic.
7. Indicații principale:
- Amisulprida este indicată în tratamentul tulburărilor schizofrenice acute sau cronice (15, 16, 17, 18)
- Episod depresiv cu simptome psihotice (5, 16, 23)
8. Alte indicații:
- Psihoze (17), primul episod de psihoză (6, 9, 19), episodul psihotic acut (9, 13), tratamentul de menținere și cel de prevenire al recăderilor în schizofrenie (8, 20), simptome negative primare și secundare (5, 9).

- In monoterapie (5, 9) sau augmentarea tratamentului cu Clozapina in schizofrenia rezistenta la tratament (2, 5, 9, 13).
- Schizofrenie si Depresie comorbide – ameliorarea simptomelor depresive (5, 10)
- Augmentarea tratamentului cu antidepresive din depresia majora unipolara (13).
- Episod maniacal: WFSBP 2013 – grad recomandare 4, BAP 2016 – grad 3 (11), (21).
- Distimie (12)
- Tulburarea obsesiv-compulsiva: adjuvant, linia a III-a (22).
- Simptome non-cognitive din demență (5).

Dozare :

Simptome pozitive: doza zilnica recomandata 400-800 mg/zi. Aceasta doza poate creste pana la 1200 mg/zi dar fara a se depasi (insuficiente date privind siguranta). Dozele pana la 300 mg/zi pot fi administrate oral, in priza unica dar in cazul unor doze mai crescute este necesara administrarea fractionata. In cazul prezentei unor *simptome mixte:* dozele se ajusteaza pentru a controla optim simptomele pozitive. La inceputul tratamentului nu este necesara ajustarea specifica a dozelor iar tratamentul de intretinere trebuie stabilit individual, utilizand doza minima eficace

Simptome negative: doza zilnica recomandata 50-300 mg/zi. Dozele se ajusteaza in mod individual cu o priza orala unica pana la maxim 300 mg/zi.

9. Efecte secundare frecvente si foarte frecvente:

- Tulburari endocrine: crestere reversibila a prolactinemiei(galactoree, amenoree, ginecomastie, mastodinie, disfunctie erectila)
- Tulburari ale sistemului nervos: simptome extrapiramidale(tremor, rigiditate, hipokinezie, hipersalivatie, acatizie, diskinezie), distonie acuta(torticolis spasmodic, crize oculogire, trismus) dependente de doza(deci mai frecvente in cazul tratarii simptomelor pozitive) si partial reversibile fara intreruperea de amisulprida dar cu administrarea unui antiparkinsonian
- Tulburari psihice: insomnie, anxietate, agitare, tulburari ale orgasmului
- Tulburari vasculare: hipotensiune arteriala
- Tulburari gastro-intestinale: constipatie, greata, varsaturi, xerostomie
- Cresterea in greutate

10. Supradoză: - toxicitate moderata in supradoza (5)

Datele referitoare la supradozajul cu amisulpridă sunt limitate. Au fost raportate creșteri ale efectelor farmacologice ale medicamentului. Acestea includ somnolență, sedare, hipotensiune arterială, simptome extrapiramidale și comă. A fost raportată evoluție letală în special în cazul asocierii cu alte medicamente psihotrope.

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut:

- afectare renală: este necesară adaptarea dozei
- afectare hepatică: nu este necesară scăderea dozei

- se recomanda prudenta in cazul tratarii pacientilor cu Boala Parkinson deoarece poate determina agravarea bolii
 - este necesara o prudenta la pacientii cu bradicardie, cei care prezinta factori de risc pentru accident vascular cerebral
- identificarea factorilor de risc pentru TEV
- atentie in cazul pacientelor cu antecedente de neoplasm mamar(poate creste nivelul prolactinei)
- poate duce la cresteri ale glicemiei; prudenta la pacientii cunoscuti cu diabet zaharat/factori de risc pentru diabet zaharat
- epilepsie: poate scadea pragul convulsivant

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri:

- NU se asociaza cu levodopa(din cauza antagonizarii reciproce); amisulprida poate antagoniza efectul agonistilor dopaminergici
- Sindromul extrapiramidal in caz ca apare trebuie tratat cu un medicament anticolinergic si NU un agonist dopaminergic
- Poate potentia efectele centrale ale alcoolului etilic
- Poate potentia efectele medicamentelor hipotensoare
- Poate augmenta efectul deprimant central al digoxinei, narcoticelor, anestezicelor, analgezicelor, barbituricelor, BZD precum si altor anxiolitice
- Poate duce la prelungirea intervalului QT mai ales in cazul pacientilor aflatii sub tratament cu antiaritmice clasele IA, III, anumite antihistaminice, alte medicamente antipsihotice si anumite antimalarice(meflochina)
- Similar utilizarii altor neuroleptice utilizarea amisulpridei poate duce la aparitia Sindromului Neuroleptic Malign. In cazul aparitiei simptomelor caracteristice, se intrerupe administrarea amisulpridei.
- Crescand valorile prolactinei poate duce la aparitia unor procese tumorale hipofizare
- Se recomanda reducerea treptata a dozelor de amisulprida; au fost raportate sindroame de abstinenta

13. Contraindicatii:

- Hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipienti
- Tumori concomitente dependente de prolactina(prolactinom glanda hipofizara/cancer mamar)
- Feocromocitom
- Copii prepubertari
- Alaptare
- Asociere cu levodopa

Referințe:

1. Stahl SM., Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application 4th edition. New York: Cambridge University Press 2013

2. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB., 2009, American Psychiatric Publishing
4. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 11th Edition
5. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry / David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur. – 12th edition.
6. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Thomas RE Barnes and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, 2011.
7. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2016;50(5):410-72.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2013
9. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318-78.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia part 3: update 2015 management of special circumstances: depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. The World Journal of Biological Psychiatry. 2015 Apr 3;16(3):142-70.
11. Fountoulakis K.N. et al., The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines, International Journal of Neuropsychopharmacology (2017) 20(2): 180–195, <https://academic.oup.com/ijnp/article-abstract/20/2/180/2667726>
12. Haddad PM, Wieck A. Prescribing in clinical practice. Fundamentals of clinical psychopharmacology. 2016:215-7.
13. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition 2017
14. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry: Oxford University Press; 2018.
15. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_722_13.05.08.pdf
16. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017,
<http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>
17. Guide – Affection de longue durée, Schizophrénies, Haute Autorité de santé, Juin 2007
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
18. Summary of product characteristics <https://www.medicines.org.uk/emc/product/548/smpc>
19. Working Group of the Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Mental Health Forum, coordination. Clinical Practice Guideline for

- Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs. Agency for Health Technology Assessment and Research, 2009. Clinical Practice Guideline: CAHTA. Number 2006/05-2.
20. Hasan et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44.
21. Malhi et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2015, Vol. 49(12) 1-185.
22. Katzman M.A. et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, Katzman et al. BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1.
23. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(2): 67#104.

ARIPIPRAZOL – propunere protocol

1. Denumire stiintifica
ARIPIPRAZOLUM

Forma farmaceutica
cp 10mg, 15mg
fiole 7,5 mg/ml
solutie buvabila 1mg/ml
flacon Abilfy Maintena 400mg

2. Clasa de medicamente de care apartine
Antipsihotice atipice

3. Profil farmacologic
Agonist partial al dopaminei D2 (1)
Agonist partial al receptorilor 5HT1A - (1)
Antagonist /Blocheaza receptorii 5HT2A (1)
Afinitate slaba pentru 5HT1B (1)

4. Farmacocinetica
Concentratie plasmatica maxima la 3-5ore (4)
Metabolizat preponderent la nivelul CYP 450 2D6 si CYP 450 3A4 (2)
Timp de injumatatire 75 ore

5. Mecanism de actiune
Eficacitatea aripiprazolului este determinata plurireceptorial prin combinatia de agonism partial fata de receptorii D2 SI 5HT1A si antagonist 5HT2A. Moduleaza eliberarea dopaminei in functie de nivelul sangvin. (1, 2)

6. Indicatii principale:

a) Forma orala

Indicatie a clasei de medicamente: schizofrenie si alte psihoze

Indicatii principale:

- Schizofrenie (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 3, 4, 5, 6, 7)
- Tulburarea afectiva bipolara: episodul maniacal (ANMDM, EMA, FDA) si episodul mixt (FDA) – atat in monoterapie cat si asociat litiului sau valproatului de Na (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 28)
- Tulburarea afectiva bipolara: tratament de intretinere atat in monoterapie cat si asociat litiului sau valproatului de Na (1, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 28) - pentru prevenirea unui nou episod maniacal la adulti care au avut episoade predominant maniacale si au raspuns la tratamentul cu aripiprazol (EMA, ANMDM), mentinere dupa episod maniacal sau mixt cu raspuns la tratamentul cu aripiprazol (FDA).
- Tulburare depresiva majora: adjuvant, in asociere cu un antidepresiv (FDA) (1, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 29)

Alte indicatii:

- Tulburarea afectiva bipolară – episodul maniacal cu elemente mixte (17), în asociere cu lamotrigina pentru prevenirea episoadelor depresive după episod maniacal cu elemente mixte (18)
- Tulburarea bipolară: episodul depresiv, dar nu în monoterapie (1, 8, 10)
- Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC): augmentarea tratamentului cu antidepresive – indicație de linia I, la fel și pentru pacienții cu TOC rezistentă la tratamentul cu antidepresive (10, 15)
- Tulburarea de panică, formele rezistente – indicație de linia a 3-a, în asociere cu un antidepresiv (10, 15)
- Tulburarea de anxietate socială, la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul inițial sau la cei considerați rezistenți la tratamentul cu antidepresive – indicație de linia a 3-a, în asociere cu un antidepresiv (15)
- Tulburarea de anxietate generalizată – indicație de linia a 3-a, în asociere cu un antidepresiv (15)
- Tulburarea de stres posttraumatic- indicație de linia a 3-a, atât în monoterapie cât și ca tratament de augmentare (15)
- Tulburarea de personalitate borderline (TPB): simptome ale TPB, comorbiditate TPB cu TAB (tulburare afectivă bipolară) și TDM (tulburare depresivă majoră) (10, 22, 24, 25)
 - antipsihoticele ar trebui folosite doar după evaluare riguroasă (26)
 - antipsihoticele nu ar trebui folosite pe termen mediu și lung (27).

b) Forma injectabilă:

Indicații: Starile de agitație psihomotorie din schizofrenie (FDA) (1, 5, 7, 11) și din episoade maniacale (FDA) (1, 8)

c) Forma injectabilă cu eliberare prelungită

Indicații:

Schizofrenie (ANMDM, EMA, FDA) (1, 3, 4, 5, 10, 11)

Tratament de menținere în monoterapie pentru TAB I (tulburarea afectivă bipolară tip I) la pacienți adulți (FDA) (5)

Doze: 10 -30 mg/zi, formă injectabilă cu eliberare prelungită 300- 400 mg/ o dată pe lună

7. Efecte secundare frecvente

Neliniște, anxietate, akatisie, insomnie/sedare, reacții extrapiramidale, tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, constipație), cefalee (3)

8. Supradoză

Nu au fost raportate decese (2)

Se pot întâlni frecvent suprasedare, vărsături

10. Utilizare la grupe de risc (2)

Afectare renală – nu este necesară ajustarea dozei

Afectare hepatică – nu este necesară ajustarea dozei

Afectare cardiacă – prudentă din cauza riscului de hipotensiune

Varstnici – in unele cazuri este necesara reducerea dozei, risc de accident vascular
Sarcina si alaptare – medicament aflat in categoria C de risc
- este preferabil a fi folosit ca ortotimizant in locul

anticonvulsivantelor

11. Interactiuni medicamentoase (2)

Inhibitori ai CYP 450 (ketokonazol, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina) cresc nivelul plasmatic

Carbamazepina si acidul valproic reduc concentratia serica

Referinte

1. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology; Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th edition , Cambridge University Press 156-162
2. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber 's Guide. 6th edition, New York: Cambridge University Press, 2017
3. ANMDM – Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman
<https://www.anm.ro>
4. EMA European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=abilify&category=human&isNewQuery=true
5. FDA U.S. Food and Drug Administration https://www.fda.gov/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf ABILIFY
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202971s010lbl.pdf ABILIFY MAINTENA
6. Gabbard GO, Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders, fifth edition, American Psychiatric Publishing , Washington DC, London, 2014
7. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition, Wolters Kruwer, Philadelphia, 2017
8. Yatham LN et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord 2013; 15: 1–44. , 2012 John Wiley & Sons A /S. Published by Blackwell Publishing Ltd
9. Grunze H. et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania, The World Journal of Biological Psychiatry, 2009; 10(2): 85-116
10. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology: American Psychiatric Pub; 2015.
11. The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th edition, Oxford: Wiley Blackwell, 2015
12. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN et al, Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Journal of Psychopharmacology, 2016;30 (16)
13. Yildiz A, Ruiz P, Nemeroff C, The Bipolar Book_ History, Neurobiology, and Treatment- Oxford University Press, 2015

- 14.** Mount Sinai Expert Guides, Psychiatry, New York: Wiley Blackwell, 2017
- 15.** Katzman MA, Bleau P, Blier P et al, Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, BMC Psychiatry 2014; 14 (1)
- 16.** Grunze H. et al., The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 154–219 The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder
- 17.** American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) 5th Edition, American Psychiatric Publishing, Incorporated, 2013
- 18.** Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry
- 19.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder, The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61(9) 506-509.
- 20.** Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015, The World Journal of Biological Psychiatry, 2015; 16: 76–95.
- 21.** Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(2): 67-104.
- 22.** Malhi G.S. et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2015, Vol. 49(12) 1-185.
- 23.** Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry: Oxford University Press; 2018.
- 24.** Herpertz S.C. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(4): 212-244.
- 25.** National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guideline for the Management of Borderline Personality Disorder. Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2012. www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/mh25
- 26.** National clinical guideline for the treatment of emotionally unstable personality disorder, borderline type, Danish Health Authority (DHA), 18 March 2016.

- 27.** Borderline Personality Disorder: Treatment and Management, National Clinical Practice Guideline Number 78, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2009.
- 28.** Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disorders*. 2018;1–74.
- 29.** DGPPN BÄK, KBV, AWMF, S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung 2. Auflage, 2015 Version 5, https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/d689bf8322a5bf507bcc546eb9d61ca566527f2f/S3-NVL_depression-2aufl-vers5-lang.pdf

CLOZAPINA – propunere protocol

1. Denumire științifică:
Clozapinum
2. Clasa de medicamente de care aparține:
Antipsihotice atipice
3. Forme farmaceutice:
Comprimate 25 mg clozapină
Comprimate 100 mg clozapină
4. Profil farmacologic (1, 2, 3, 4, 5):
Antagonist receptori: 5HT_{2A}, D₂, D₁, D₃, D₄ și alpha₁-adrenergici, muscarinici, histaminergici, afinitate si pentru alti receptori serotoninergici.
Afinitatea înaltă pentru receptorii D₄; poate fi importantă pentru profilul distinct al clozapinei
5. Farmacocinetică (1,9,10, 25):
Concentrație plasmatică maximă la aproximativ 2,1 ore (0,4 - 4,2 ore) la starea de echilibru (steady state) cu administrare de două ori pe zi.
Timpul mediu de înjumătățire plasmatică: 8 ore, interval 4-12 ore, după o singură doză de 75 mg, respectiv 12 ore si interval 4-66 ore după steady-state la 100 mg/zi cu administrare de două ori pe zi.
Metabolizare: multiple enzime ale citocromului P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6.
6. Mecanism de acțiune (1,2,6,7,8):
Prin blocarea receptorilor D₂ reduce simptomele pozitive ale psihozei, stabilizează simptomele afective (6)
Prin blocarea receptorilor 5HT-2A conduce la creșterea dopaminei eliberate în anumite regiuni ale creierului și astfel reduce frecvența apariției reacțiilor adverse motorii și posibil ameliorează simptomele cognitive și afective (6)
Specific, interacțiunea la receptorii 5HT_{2C} și 5HT_{1A} poate contribui la eficacitatea pe simptomele cognitive și afective la unii pacienți (6)
Baza biologică pentru eficacitatea superioară a clozapinei nu este pe deplin cunoscută, o posibilă contribuție fiind adusă de interacțiunile la o mulțime de alți neurotransmițători și receptori. (6,7,8)
7. Indicații principale:
 - Schizofrenie rezistentă la tratament (ANMDM, EMA, FDA) (9,10, 23).
 - Reducerea comportamentului de suicid la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă (FDA - "Reducing suicidal behavior in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder") (23).
 - Pacienții cu schizofrenie care prezintă reacții adverse neurologice severe si netratabile la alte antipsihotice inclusiv antipsihotice atipice (ANMDM, EMA) (9, 10).
 - Tulburările psihotice din boala Parkinson, în cazurile în care tratamentul standard a eșuat (ANMDM, EMA) (9, 10, 32), "standardul de aur" (32) indicație de tip IA (35, 36).

8. Alte indicații:

Tulburarea afectiva bipolara refractara (4,6,8,12,13,16,19, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 34):

- Tratamentul pacienților cu TAB I refractara:
 - ca adjuvant, eficienta în reducerea simptomelor și a medicației, a prezentarilor pentru autovătămare și a zilelor de spitalizare (24, 26, 34).
 - linia a III-a în TAB refractara (31).
 - TAB refractara severa (30).
- Episoade de manie rezistenta:
 - de linia a treia în monoterapie sau ca adjuvant (24, 21, 20, 22, 29, 31, 32).
- Tratament de menținere TAB (prevenție manie):
 - de linia a treia ca adjuvant (24, 21, 20, 26).
 - de linia a treia în TAB cu ciclare rapidă (20).
 - dacă a fost eficientă în Episodul maniacal refractar (29).
- Episoade maniacale cu elemente mixte:
 - monoterapie și combinații/augmentare, nivel de evidenta C (16).

Schizofrenie:

- Schizofrenia rezistenta la tratament: clozapina este tratamentul de alegere (25, 27,31).
- Schizofrenia rezistenta la tratament și agresivitate/ostilitate (25, 32).
- Comportament de suicid în Schizofrenie: cele mai bune dovezi - "best evidence" referitor la ideatie de suicid și rata de suicid reduse în Schizofrenie în urma tratamentului cu Clozapina (17), (31, 32, 33).
- Recomandare de nivel II: în primul episod de Schizofrenie (17, 27) și la pacienții cu Schizofrenie multi-episod (27) dat fiind profilul de efecte secundare.
- Recomandare pentru managementul comorbidității Schizofrenie - Tulburari legate de uzul substantelor, cele mai bune dovezi pentru Schizofrenie și Dependentă de alcool (4, 8, 17, 19, 28, 32).

Tulburarea de personalitate Borderline (TPB) (4, 15) :

- nivel de evidenta C pe categorii de simptome: impulsivitate-automutilare severa, cognitiv-perceptuale.
- cel mai bine de utilizat "best used" în TPB refractara.

Dozare (3,6,10):

- Doza trebuie ajustată individual. La fiecare pacient trebuie folosită doza minimă efice. (10)
- Doza uzuală este de 200 to 450 mg/zi cu doza maximă recomandată de 900mg/zi. (10)
- Titrare treptată: se începe de la 12,5 - 25 mg, de două ori pe zi și se crește în funcție de toleranță:
 - cu 25-50 mg pe zi în 14-21 de zile până la 300 mg în două prize, doza cea mare fiind seara; până la 200 mg poate fi luată o singură doză seara
 - sau se poate crește cu 50-100 mg la 3-4 zile (de două ori pe săptămână) sau o dată pe săptămână (de preferat) până la doza maximă eficientă
 - dacă clozapina este întrerupta mai mult de 48 de ore, se reîncepe tot treptat de la 12,5 de două ori pe zi dar ritmul de creștere poate fi mai rapid; precauții dacă au existat probleme cardiace sau respiratorii la dozarea inițială
 - adulți peste 60 de ani: se recomandă ca tratamentul să fie început cu doza minimă (12,5 mg administrate o dată pe zi în prima zi) cu creșteri ulterioare ale dozei de până la 25 mg pe zi

- Doza de întreținere : după obținerea unui beneficiu terapeutic maxim, mulți pacienți pot fi menținuți cu doze mai scăzute în condiții de eficiență terapeutică. Astfel, se recomandă o reducere foarte atentă a dozei. Tratamentul trebuie menținut pe o perioadă minimă de 6 luni. Dacă doza zilnică nu depășește 200 mg, este potrivită o singură administrare, seara.

9. Contraindicații (ANMDM, EMA) (9, 10):

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Pacienții care nu pot efectua periodic teste sanguine;
- Antecedente de granulocitopenie/agranulocitoză toxică sau idiosincrazică induse de medicament (cu excepția granulocitopeniei/agranulocitozei determinată de tratament chimioterapic anterior);
- Antecedente de agranulocitoză indusă de clozapină;
- Funcție deficitară a măduvei osoase;
- Epilepsie necontrolată terapeutic;
- Psihoze alcoolice și alte psihoze toxice, intoxicații cu medicamente, comă;
- Colaps circulator și/sau deprimare a sistemului nervos central de orice cauză;
- Insuficiență renală severă sau tulburări cardiace (de exemplu miocardită);
- Afecțiune hepatică activă asociată cu greață, anorexie sau icter; afecțiune hepatică progresivă, insuficiență hepatică;
- leus paralytic;
- Tratamentul cu Leronex nu trebuie început concomitent cu medicamente cu potențial semnificativ de a determina agranulocitoză; nu se recomandă administrarea concomitentă a antipsihoticelor retard

10. Efecte secundare (ANMDM, EMA) (9, 10) :

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$)

Tulburări cardiace: Foarte frecvente – Tahicardie, Frecvente - Modificări ECG,

Tulburări hematologice și limfatice: Frecvente - Leucopenie/număr redus de leucocite/neutropenie, eozinofilie, leucocitoză, Mai puțin frecvente - Agranulocitoză , Rare – Anemie, Foarte rare - Trombocitopenie, trombocitemie.

Tulburări ale sistemului nervos: Foarte frecvente - Somnolență/sedare, amețeli, Frecvente - Vedere încețoșată, cefalee, tremor, rigiditate, acatizie, simptome extrapiramidale, convulsii/convulsii mioclonice.

Tulburări renale și ale căilor urinare: Frecvente - Incontinență urinară, retenție urinară.

Tulburări gastro-intestinale: Foarte frecvente - Constipație, hipersalivație, Frecvente - Greață, vărsături, anorexie, uscăciunea mucoasei bucale.

Tulburări metabolice și de nutriție: Frecvente - Creșterea în greutate, Rare - Afectarea toleranței la glucoză, diabet zaharat

Tulburări vasculare: Frecvente - Hipertensiune arterială, hipotensiune ortostatică posturală, sincopă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: Frecvente - Oboseală, febră, hipertermie benignă, modificări ale transpirației/în reglarea temperaturii, Mai puțin frecvente - Sindrom neuroleptic malign.

Tulburări hepatobiliare: Frecvente - Creșterea valorii enzimelor hepatice.

Tulburări psihice: Frecvente -Dizartrie, Mai puțin frecvente – Disfemie.

11. Supradoză (9,10, 23):

- Poate fi letală.
- Semne și simptome: somnolență, letargie, areflexie, comă, confuzie, halucinații, agitație, delirium, simptome extrapiramidale, hiperreflexie, convulsii; sialoree, midriază, vedere încețoșată, termolabilitate; hipotensiune arterială, colaps, tahicardie, aritmii cardiace, pneumonie de aspirație, dispnee, deprimare respiratorie sau insuficiență respiratorie.

12. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut (6,8,14):

- Sarcină: utilizare cu precauție, categoria de risc B (6,7,14). Utilizarea clozapinei la femeile însărcinate pare să nu aibă un risc crescut de malformații dar pot apare diabetul gestațional sau convulsii la nou-născut. Actual se consideră că dacă pacienta este stabilă pe clozapină va continua cu ea dacă beneficiile depășesc riscurile. Se urmărește pentru diabet și greutatea fătului.
- Alăptarea: contraindicată pentru riscurile de agranulocitoză și convulsii la copil. (6,14). Se recomandă întreruperea clozapinei sau trecerea la alimentația artificială (14) În cazul în care mama alege continuarea se recomandă monitorizare pentru efecte adverse la nou-născut (6)
- Afectare hepatică: cu precauție (6) a se evita în afecțiunile hepatice clinic manifeste, în hepatopatiile progresive, în insuficiența hepatică; în afecțiunile hepatice mai puțin severe se recomandă inițierea cu doze mici și titrare lentă cu monitorizarea nivelului plasmatic (8); a se monitoriza periodic funcția hepatică; dacă apare icterul indus de clozapină se stopează administrarea.
- Afectare renală: cu precauție (6) a se evita în afecțiunile renale severe (10); efectele secundare anticolinergice și hipotensiunea sunt mai frecvente la pacienții cu afectare renală; la cei cu afectare renală ușoară se recomandă inițierea cu doze mici și titrare lentă cu monitorizarea nivelului plasmatic (8).
- Afecțiuni cardiace, inclusiv fibrilație atrială - de evitat (6,8) mai ales dacă are și medicație concomitentă.
- Afecțiuni oncologice - dacă se continuă pe durata chimioterapiei se recomandă colaborarea strânsă cu oncologul. (6).
- Clozapina poate întârzia revenirea din anestezie.
- Vârstnici (8,10) : sunt mai predispuși la serioase discrazii sangvine (8) și la efectele anticolinergice ale clozapinei cum sunt constipația și retenția de urină. Clozapina trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență; Risc crescut de moarte sau evenimente cerebrovasculare la pacienții vârstnici cu psihoză în demență.
- Conducători auto: deoarece Leponex poate determina sedare și poate să scadă pragul de apariție a convulsiilor, trebuie evitate activități cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor mai ales pe parcursul primelor săptămâni de tratament (10)

13. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (10):

- Nu se recomandă inițierea dacă pacientul urmează tratament cu medicamente cu potențial semnificativ de a determina agranulocitoză (carbamazepină, fenitoin, propilthiouracil, sulfonamide, captopril) (10).
- Nu se recomandă administrarea concomitentă a antipsihoticelor retard (10).
- Este interzisă asocierea carbamazepina-clozapină din cauza riscului de agranulocitoză (1, 4); carbamazepina scade nivelul plasmatic al clozapinei (CYP 3A4) (1,8).

- Administrarea concomitentă de litiu sau alte substanțe active pe sistemul nervos central poate crește riscul dezvoltării sindromului neuroleptic malign (SNM). Observare pentru semne și simptome ale SNM (23).
- Benzodiazepine : Utilizarea concomitentă poate crește riscul de colaps circulator, care poate duce la stop cardiac și/sau respirator. Deși apariția este rară, se recomandă precauție când se administrează aceste medicamente împreună. Rapoartele sugerează că deprimarea și colapsul respirator sunt mai probabil să apară la începutul acestei asocieri, sau atunci când Leponex este adăugat unui tratament stabilit al benzodiazepinei (23).
- Fluvoxamina (CYP4501A2) crește concentrațiile serice de clozapină - necesită reducerea dozelor de clozapină
- Clomipramina crește riscul de convulsii prin creșterea concentrațiilor plasmatice de clozapina.
- Suplimentarea cu paroxetină poate precipita neutropenia.
- Cafeina poate crește nivelul de clozapina (CYP 450 1A2)- necesită reducerea dozelor de clozapină sau evitarea consumului de cafea (3,10).
- Fumatul reduce nivelul plasmatic de clozapina (CYP450 1A2) până la 50% și chiar mai mult la cei care asociază și valproat; necesită creșterea dozelor de clozapină la fumători sau evitarea fumatului (5,6,10).
- Alcoolul etilic nu trebuie administrat concomitent cu clozapina din cauza posibilei potențări a efectului (metabolizare prin CYP3A4) și crește efectele centrale de deprimare a SNC și interferența cu performanțele cognitive (6,10).
- Clozapina poate crește efectele unor medicamente antihypertensive (6).
- Clozapina poate crește efectele centrale ale deprimantelor sistemului nervos central, cum sunt narcoticele, antihistaminicele și benzodiazepinele. Acești pacienți pot prezenta un risc crescut de colaps circulator, care, în situații rare, poate fi profund și poate determina stop cardiac și/sau respirator (10).
- Din cauza posibilelor efecte aditive, prudența este esențială în cazul administrării concomitente de medicamente cu efect anticolinergic, hipotensiv sau deprimant respirator (10).
- Din cauza proprietăților anti-alfa-adrenergice, clozapina poate reduce efectul hipertensiv al noradrenalinei sau a altor medicamente cu efect predominant alfa-adrenergic și să inverseze efectul presor al adrenalinei (10).
- Se evită sunătoarea.

14. Monitorizare (3, 6, 8):

- Inițierea clozapinei: examen clinic complet; greutate, BMI, circumferința abdominală, TA, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie, HTA, boala cardiovasculară
- La fiecare consultație: toleranță, eficacitate
Evaluare:
 - hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni apoi de 2 ori pe lună până la 1 an și apoi lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic
 - greutatea, BMI: la 3 luni în primul an și apoi anual
 - glicemia – inițial, la 1 lună și apoi la 6 luni
 - profilul lipidic – inițial, la 3 luni în primul an, apoi anual (mai des la cei care au și alți factori de risc)

- ECG de repaus: inițial, anual și în cazul unor acuze specifice (dispnee, dureri în piept, palpitații) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Se va solicita consult de cardiologie și/sau de neurologie – pentru evaluarea și eventual tratamentul riscului cardiovascular și cerebrovascular. •
- EEG – necesar pentru suplimentarea cu antiepileptic
- Ureea, electroliții, ALT, ALP, GGT se recomandă inițial și apoi anual; transaminazele și dacă acuză vomă, greață, inapetență
- Măsurarea TA se recomandă înainte de începerea tratamentului și frecvent în perioada de titrare
- Se recomandă monitorizare medicală atentă (eventual spitalizare) în perioada de titrare: risc de colaps din cauza hipotensiunii arteriale sau convulsiilor

15. Prescriere:

- Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă, medic din specialitatea neurologie (doar pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).
- Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă; medicul din specialitatea neurologie (doar pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).
- **DE ANALIZAT în Comisia MS: Actual e NU referitor la continuarea prescrierii de către medicul de familie (11), Medicii de familie - pentru o lună doar în situații speciale.**

Referințe:

1. Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide FiFth Edition
2. Ghid de farmacoterapie în schizofrenie, MS 2010
3. BNF 73 (British National Formulary) March 2017 73rd Revised edition Edition
4. BAP Fundamentals of Clinical Psychopharmacology 4th ed 2016
5. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Eleventh Edition
6. Stahl Prescriber's Guide 6th Edition (Online),
http://stahlonline.cambridge.org/prescribers_guide.jsf
7. NICE, NICE Clinical Guidelines, Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
8. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry / David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur. – 12th edition.
9. European Medicines Agency:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Leponex/human_referral_000089.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Leponex_30/WC500010966.pdf
10. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman:
https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_4702_13.09.04.pdf
https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_4703_13.09.04.pdf
11. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare - actualizate la 16.11.2017,
<http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>

12. Mount Sinai Expert Guides Psychiatry 2017
13. Gabbard's TREATMENTS of PSYCHIATRIC DISORDERS Fifth Edition 2014
14. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017
15. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder.
16. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP); Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry.
17. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation, The World Journal of Biological Psychiatry, 2015; 16: 142–170.
18. Hasan et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance, The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378.
19. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition
20. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 Bipolar Disorders 2006; 8: 721–739
21. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, Bipolar Disorders 2013; 15: 1–44
22. Grunze et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania, The World Journal of Biological Psychiatry, 2009; 10(2): 85–116
23. FDA U.S. Food and Drug Administration:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf
24. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, Bipolar Disorders. 2018; 1–74.
25. Remington et al., Canadian Schizophrenia Guidelines, Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults, The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2017, Vol. 62(9) 604–616.
26. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition, 2002. American Psychiatric Association, Treating Bipolar Disorder, A Quick Reference Guide.
27. Hasan et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance, The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378.

28. Lingford-Hughes, BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, *Journal of Psychopharmacology* 0(0) 1– 54 2012.
29. Goodwin et al., Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(6) 495 –553.
30. Malhi et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
31. Schatzberg A.F., *Manual of Clinical Psychopharmacology*) 8th Ed. 2015, American Psychiatric Publishing.
32. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition*, Wolters Kruwer, Philadelphia, 2017.
33. Meltzer H.Y. et al., Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia International Suicide Prevention Trial (InterSePT), *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
doi:10.1001/archpsyc.60.1.82.
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/207092>
34. Nielsen J. et al., Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study, *Bipolar Disorders*, Volume14, Issue8 December 2012 Pages 863-869. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12018>
35. Băjenaru O., Perju-Dumbravă L., Tiu C., Popescu B.O., Societatea de Neurologie din România, Ghid de diagnostic și tratament în boala Parkinson. Ghidul EFNS pentru tulburări psihotice din boala Parkinson. http://old.ms.ro/documente/1223%20Anexa%209_8729_6649.doc.
36. Ferreira J.J. et al., Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease, *European Journal of Neurology* 2013, 20: 5–15, <http://www.expy.cz/userfiles/file/PD%20treatment%20guidelines.pdf>.

OLANZAPINA – propunere protocol

1. Denumire științifică
Olanzapinum

2. Clasa de medicamente de care aparține
Antipsihotice atipice (antagonist al serotoninei și dopaminei, antipsihotic de a doua generație)

3. Forme farmaceutice:
- comprimate filmate 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg, 20mg
- comprimate orodispersabile 5mg, 10mg, 15mg, 20mg
- pulbere pt soluție injectabilă 10mg
- pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 210mg, 300mg, 405mg

4. Profil farmacologic
Olanzapina este un antipsihotic, antimaniacal și stabilizator de dispoziție cu profil farmacologic larg, care include mai multe sisteme de receptori, fiind antagonist al receptorilor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, α₁, 5-HT_{2C}, muscarinici de la M₁ la M₅ și al receptorilor H₁.

5. Farmacocinetică
- Absorbție
După administrare pe cale orală aproximativ 85% din olanzapina se absoarbe din tractul gastrointestinal, iar aproximativ 40% din doză este inactivată prin metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 5 până la 8 ore iar timpul de înjumătățire este în medie de 31 ore (între 21 și 54 ore).
Absorbția nu este influențată de alimente. Biodisponibilitatea absolută după administrare pe cale orală în comparație cu administrarea intravenoasă nu a fost determinată.

- Distribuție
Proporția legării olanzapinei de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 93% pentru intervalul concentrațiilor cuprins între aproximativ 7 ng/ml și aproximativ 1000 ng/ml. Olanzapina se leagă predominant de albumină și de α₁-glicoproteina acidă.

- Metabolizare
Olanzapina este metabolizată la nivel hepatic prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Izoenzimele CYP1A2 și CYP2D6 ale citocromului P450 contribuie la formarea metaboliților N-demetil și 2-hidroximetil; ambii metaboliți, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică in vivo semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina în formă nemodificată.

- Eliminare
În urina se excreta 7% olanzapina nemodificată.
După administrare pe cale orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei variază în funcție de vârstă și sex.

6. Mecanism de acțiune

Reduce simptomele pozitive ale pacientului psihotic prin blocarea receptorilor D2 dopaminergici.

Caracterul atipic este oferit de afinitatea crescuta fata de receptorii 5-HT in raport cu afinitatea fata de receptorii dopaminergici.

Reduce frecventa aparitiei reactiilor adverse motorii si se presupune ca amelioreaza simptomele cognitive si afective prin blocarea receptorilor serotoninergici 2A, cu cresterea consecutiva a eliberarii dopaminei in anumite regiuni ale creierului

Actiunea la nivelul unei multitudini de receptori ai altor neurotransmitatori este responsabila pt actiunea terapeutica a olanzapinei.

Ca mecanism specific olanzapinei, actiunea de antagonist la nivelul receptorilor 5HT2C poate contribui la eficienta asupra simptomelor cognitive si afective la unii pacienti.

7. Indicații:

a) Forma orala:

Indicatie a clasei de medicamente: schizofrenie și alte psihoze.

Indicatii principale:

- Schizofrenie (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 4, 5, 6,7, 8).
 - Tratamentul de întreținere in Schizofrenie (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 4, 5, 6,7, 8).
 - Episodul maniacal/mixt al Tulburarii bipolare (monoterapie sau in asociere cu litiu/valproat) (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 5, 8, 9, 14, 15)
 - Tratamentul de intretinere al tulburarii bipolare (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 3, 5, 8, 9, 14, 15).
 - Episodul depresiv al Tulburarii bipolare (in asociere cu antidepresive) (aprobat FDA in asociere cu fluoxetina) (2, 3, 5, 9, 14, 15, 16, 19).
 - Tulburarea depresiva unipolara nonresponsiva sau partial responsiva la antidepresiv (aprobat FDA in asociere cu fluoxetina pentru depresia rezistenta la tratament) (2, 3, 4, 10, 11, 17, 21, 30) sau tulburarea depresiva unipolara care asociaza simptomatologie psihotica (10, 11, 30).

Alte indicatii:

- Tulburarea de personalitate borderline (2, 12, 23, 24, 25, 26)
- Tulburarea obsesiv-compulsiva ca tratament de augmentare , indicatie de linia a III- (18), (22)
- Tulburarea de panica ca tratament de augmentare, indicatie de linia a III-a (18)
- Tulburarea de anxietate generalizata ca tratament de augmentare, indicatie de linia a III-a (18)
- Tulburarea de anxietate sociala indicatie de linia a III-a (18)
- Tulburare de stres posttraumatic ca tratament de augmentare, indicatie de linia a II-a (18)
- Alte tulburari psihotice (2, 4, 31)
- Tulburarile de comportament asociate lipsei de control al impulsurilor (2)
- Tulburari de comportament sau psihozele asociate dementelor (2, 4, 27)
- Delirium (6, 28, 29)

b) Forma injectabila: agitatie acuta din schizofrenie sau din episodul maniacal al tulburarii bipolare (1, 2, 3, 4, 15).

c) Forma injectabila cu eliberare prelungita: tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie care au fost stabiliți suficient în timpul tratamentului fazei acute cu olanzapină administrată oral. (1, 2, 3, 5, 19).

Doze:

10 - 20 mg/zi (oral sau intramuscular)

Doza initiala este de 5 - 10 mg/zi, în priza unica; se crește cu 5 mg/zi în fiecare saptamana pana la atingerea efectului dorit. Doza maxima aprobata este 20 mg/zi.

Pentru administrarea injectabila doza initiala recomandata este de 10mg; a doua injectie de 5 - 10 mg poate fi administrata la 2 ore dupa prima. Doza maxima zilnica este de 20 mg cu maxim 3 injectii în 24 ore.

Schizofrenie: Doza inițială recomandată de olanzapină este de 10 mg/zi.

Episoade maniacale: Doza inițială este de 15 mg ca doză zilnică unică în monoterapie sau 10 mg pe zi în terapia asociată.

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară: Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză.

Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție.

În timpul tratamentului schizofreniei, episoadelor maniacale și prevenirii recurențelor din tulburarea bipolară, doza zilnică poate fi ajustată în funcție de starea clinică individuală, în intervalul 5-20 mg/zi. O creștere până la o doză mai mare decât doza inițială recomandată este indicată numai după reevaluarea clinică adecvată și nu trebuie realizată, în general, la intervale mai mici de 24 ore. Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este afectată de alimente. La întreruperea tratamentului cu olanzapină trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei.

Olanzapina se administrează, de obicei, pe cale orală sub formă de comprimate (comprimatele filmate și orodispersabile sunt bioechivalente), dar se poate folosi pe cale injectabilă pentru controlul rapid al stării de agitație sau al comportamentului deviant la pacienții cu schizofrenie sau cu episod maniacal la care administrarea orală a medicamentului nu este adecvată.

Olanzapina cu eliberare prelungita se administrează exclusiv prin injectare intramusculară adâncă în zona gluteală de către personal medical instruit asupra tehnicilor de injectare corecte și în locații ce permit ținerea sub observație pentru cel puțin 3 ore și accesul la

Doza țintă de olanzapină administrată oral	Doza inițială recomandată de ZYPADHERA	Doza de întreținere după 2 luni de tratament cu ZYPADHERA
10 mg/zi	210 mg/2 săptămâni sau 405 mg/4 săptămâni	150 mg/2 săptămâni sau 300 mg/4 săptămâni
15 mg/zi	300 mg/2 săptămâni	210 mg/2 săptămâni sau 405 mg/4 săptămâni
20 mg/zi	300 mg/2 săptămâni	300 mg/2 săptămâni

Tabel: Schema dozelor recomandate între olanzapina administrata oral și cea cu eliberare prelungita

asistență medicală corespunzătoare în caz de supradozaj. Imediat înaintea părăsirii unității medicale, trebuie confirmat că pacientul este alert, orientat și fără semne sau simptome de supradoza.

Dozele pot fi ajustate în intervalul 150 mg până la 300 mg la fiecare 2 săptămâni sau 300 mg până la 405 mg la fiecare 4 săptămâni.

Olanzapina cu eliberare prelungita nu trebuie utilizata pentru tratamentul pacienților cu schizofrenie cu stare de agitație acută sau cu stare psihotică severă, care necesită controlul rapid al simptomatologiei.

8. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Pacienții cu risc cunoscut de glaucom cu unghi închis. rcp Dacă pacientul prezintă o afecțiune medicală instabilă (IMA, angina pectorală instabilă, hipotensiune severă și/sau bradicardie, sdr de sinus bolnav, intervenție chirurgicală cardiacă recentă) - forma inj (stahlghid)

9. Efecte secundare, reacții adverse:

- risc crescut pentru diabet zaharat și dislipidemie
- amețea, sedare
- uscăciunea gurii, constipație, dispepsie, creșterea apetitului alimentar, castig ponderal
- edeme periferice, astenie, fatigabilitate, febra, artralгии
- tahicardie, hipotensiune ortostatică
- acatizia, parkinsonismul, rareori dischinezie tardivă
- rareori erupție cutanată după expunere la lumina solară
- creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor, glucozuria, leucopenia, neutropenia, eozinofilia, efecte anticolinergice, creșteri tranzitorii asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută

Reacții adverse cu risc vital:

- hiperglicemia, în unele cazuri chiar extremă și asociată cu cetoacidoză, coma hiperosmolară, deces.
- sindrom neuroleptic malign (rar)
- convulsii (rar)
- la pacienții vârstnici cu psihoza asociată dementiei există risc crescut de deces și evenimente cerebrovasculare

10. Supradoza:

Simptomele de supradoza includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă, delir, convulsii, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație traheobronșică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradozaj) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradozaj acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradozaj acut de aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral. Tratament: nu există un antidot specific pentru olanzapină. Nu se recomandă provocarea de vărsături. Se aplica măsurile standard pentru tratamentul supradozajului (spălături gastrice, administrarea de cărbune activat), tratament simptomatic și monitorizarea și susținerea funcțiilor vitale până când pacientul este recuperat din punct de vedere clinic.

A nu se utiliza adrenalină, dopamină sau alte simpatomimetice beta-agoniste, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială.

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut, precauții:

-Afectare renală/afectare hepatică

Se va lua în considerare o doză inițială (orală sau injectabilă) mai mică (5 mg, 150mg pt forma cu eliberare prelungită), care poate fi crescută cu prudență.

Se monitorizează pacienții cu valori ale ALAT și/sau ASAT crescute, pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt. Testarea fct hepatice a pacienților cu afectare hepatică tratați cu olanzapina se va realiza de câteva ori pe an.

Olanzapina nu poate fi îndepărtată prin hemodializă.

-Afectare cardiovasculară

Se recomandă determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă de peste 65 ani datorită riscului de hta.

Riscul estimat de moarte subită de etiologie cardiacă la pacienții tratați cu olanzapină a fost aproximativ dublu față de cel al pacienților care nu utilizau antipsihotice, dar comparabil cu riscul asociat altor antipsihotice atipice.

Este necesară prudență când olanzapina se prescrie în asociere cu medicamente cunoscute ca prelungind intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagnezie.

Nu s-a stabilit o relație cauzală între apariția tromboembolismului venos și olanzapină. Cu toate acestea, toți factorii de risc de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

-Vârstnici

Prezintă incidență crescută a accidentelor cardiovasculare.

Pentru forma de administrare injectabilă doza inițială recomandată este de 2,5 - 5 mg/zi. A doua injecție de 2,5 - 5 mg poate fi administrată la cel puțin 2 ore după prima, nu mai mult de 3 injecții în 24 ore.

Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular.

Forma cu eliberare prelungită nu este indicată pentru tratamentul pacienților vârstnici decât dacă s-a stabilit un regim de dozaj bine tolerat și eficient cu olanzapină administrată oral. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu vârstă >75 ani

-Sarcină (inclusiv risc de teratogenicitate), alăptare

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Pacientelor trebuie să li se recomande să-și anunțe medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu olanzapină. Olanzapina nu trebuie folosită în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Copii nou-născuți expuși la olanzapină în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse și trebuie monitorizați cu atenție.

Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină, deoarece olanzapina se excreta în lapte.

Nu sunt cunoscute efecte asupra fertilității.

-Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei în tratamentul psihozei asociate cu agoniștii dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson.

-Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, olanzapina se întrerupe.

-Hiperglicemie și diabet zaharat

Se recomandă o monitorizare clinică adecvată:

- măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după inițierea tratamentului și apoi anual

- monitorizarea semnelor și simptomelor de hiperglicemie (polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic.

- monitorizarea greutății corporale: la inițierea tratamentului, la 4, 8, 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

-Alterări ale profilului lipidic

Pacienții tratați cu olanzapina trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor: la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după începerea tratamentului la 5 ani.

-Activitate anticolinergică

Se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată, ileus paralytic și afecțiuni înrudite.

-Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții:

- cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile
- tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie
- cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente,
 - cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie
- cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative.

-Activitatea generală asupra SNC

Este necesară prudență atunci când olanzapina se administrează în asociere cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic in vitro, olanzapina poate să acționeze antagonist față de efectele agonștilor dopaminergici direcți și indirecti.

-Convulsii

Se recomanda prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant.

-Diskinezie tardivă

Dacă apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului.

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc).

Deoarece olanzapina este metabolizată de către CYP1A2, substanțele care pot induce sau inhiba specific această izoenzimă pot afecta farmacocinetica olanzapinei.

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de carbamazepină.

Fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei.

S-a constatat că fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6), dozele unice de antiacide (aluminii, magneziu) sau cimetidina nu afectează semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

Olanzapina poate antagoniza efectele agonștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă principalele izoenzime CYP450, nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepresive triciclice, warfarină, teofilină sau diazepam.

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci când a fost asociată cu litiu sau biperiden.

Nu este necesară ajustarea dozei de valproat după introducerea concomitentă a olanzapinei.

Fumatori

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a dozei de olanzapină.

În cazul în care este prezent mai mult de un singur factor care ar putea determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sex feminin, vârsta înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare posibilitatea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență.

Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este afectată de alimente.

Referințe:

1. European Medicines Agency

<http://www.ema.europa.eu>

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000115/WC500055202.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000287/WC500055612.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000890/WC500054426.pdf

2. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide. 6th edition, New York: Cambridge University Press, 2017.

3. FDA U.S. Food and Drug Administration
<https://www.accessdata.fda.gov>
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020592s071.021086s046.021253s059lbl.pdf
4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition, Wolters Kruwer, Philadelphia, 2017
5. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/mental-health-and-behavioural-conditions>
6. The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th edition, Oxford: Wiley Blackwell, 2015.
7. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB., 2009, American Psychiatric Publishing
8. ANMDM – Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman <https://www.anm.ro>
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_2992_30.11.10.pdf
9. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry.
10. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(2): 67-104.
11. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 334–385.
12. Herpertz S.C. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(4): 212-244.
13. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder.
14. American Psychiatric Association Guideline watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd Edition.
15. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, Bipolar Disord 2013; 15: 1–44.
16. Yatham et al., for CANMAT guidelines group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord 2006; 8: 721–739.
17. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder, The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61(9) 504-505.
18. Katzman et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, post-traumatic stress and obsessive-compulsive disorders, BMC Psychiatry 2014, 14 (Suppl1):S1 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1>.
19. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology.

20. Stahl SM., Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application 4th edition. New York: Cambridge University Press 2013.
21. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Major Depressive Disorder, 2010.
22. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2007. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
23. American Psychiatric Association. Practice guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder, 2001.
24. Oldham JM: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2005. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
25. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guideline for the Management of Borderline Personality Disorder. Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2012. www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/mh25
26. Malhi G.S. et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2015, Vol. 49(12) 1-185.
27. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia, Am J Psychiatry 173:5, May 2016. <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2015.173501>
28. Delirium: prevention, diagnosis and management, NICE - NICE Clinical Guideline 103 (CG103), Published: 28 July 2010 nice.org.uk/guidance/cg103.
29. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium (1999), American Psychiatric Association Guideline watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium (2004).
30. DGPPN BÄK, KBV, AWMF, S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung 2. Auflage, 2015 Version 5, https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/d689bf8322a5bf507bcc546eb9d61ca566527f2f/S3-NVL_depression-2aufl-vers5-lang.pdf
31. Lista Protocoloalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017, <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>

PALIPERIDONA - propunere protocol

1. Denumire științifică:
Paliperidonum (1-3)
2. Clasa de medicamente de care aparține:
Antipsihotice atipice (1-3)
3. Forme farmaceutice:
 - a) Comprimate cu eliberare prelungită (Invega): 3mg, 6mg, 9mg, 12mg (1)
 - b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - palmitat de paliperidonă - cu administrare o dată pe lună (Xeplion): 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg (2)
 - c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - palmitat de paliperidonă - cu administrare o dată la trei luni (Trevicta): 175mg, 263mg, 350mg, 525mg (3)
4. Profil farmacologic
Profil receptor similar risperidonei; $5\text{-HT}_2\text{A} > \text{D}_2 \approx \alpha_1 > 5\text{-HT}_2\text{C} \approx \text{H}_1 > \alpha_2$;
afinitate scăzută pe D_4 comparativ cu risperidona (5)
Biodisponibilitatea (28%) este mai mică decât cea a risperidonei (70%) și rezultă o doză echivalentă aproximativ dublă față de risperidonă (5, 7)
Antagonist al receptorilor dopaminergici, antagonist $5\text{HT}_2\text{A}$, antagonist al receptorilor noradrenergici alfa (7)
5. Farmacocinetică:
 - a) Comprimate cu eliberare prelungită:
Timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 23 ore (6, 8-10)
Concentrație plasmatică constantă = 2-3 (11) 4-5 zile (1, 8)
Metabolizare: aproximativ 60% se elimină nemodificat pe cale renală, restul se metabolizează prin dezalchilare, hidroxilare și dehidrogenare, mediat prin CYP2D6, CYP2A4 (5-7, 9-11); Acțiune slabă la nivel hepatic (10)
Absorbția crește cu 50% dacă este luată în timpul mesei (9)
 - b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată pe lună (Xeplion):
Concentrație plasmatică maximă în a treisprezecea zi după injectare (7, 11)
Timpul de înjumătățire după mai multe doze = 25-49 de zile (7), 29 - 45 zile (11)
Concentrație plasmatică constantă = 20 săptămâni (11, 12)
 - c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată la trei luni (Trevicta):
Concentrație plasmatică maximă după 30-33 de zile de la injectare (7)
Timpul de înjumătățire după mai multe doze este de 84-95 de zile dacă injectia a fost administrată în mușchiul deltoid și 118-139 de zile dacă locul de injectare este mușchiul gluteal (7)
Metabolizare : aproximativ 60% se elimină nemodificat pe cale renală, restul se metabolizează prin dezalchilare, hidroxilare și dehidrogenare (9)

6. Mecanism de acțiune:

Metabolit al risperidonei (5, 6). Prin blocarea receptorilor D2 dopaminergici reduce simptomele pozitive ale psihozei și le stabilizează pe cele afective (7, 9)

Eficiență dovedită în ameliorarea simptomelor negative secundare din faza acută (10)

Modularea dopaminei de la nivelul caili mezocorticale prin intermediul receptorilor 5HT2A ofera eficacitate crescută asupra simptomelor negative, scade riscul apariției reacțiilor adverse motorii și ameliorează simptomele cognitive și afective (7, 9)

7. Dozare:

a) Comprimate cu eliberare prelungită:

3-12 mg pe zi (1, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14); 3 - 15 mg/zi în episodul acut (8). Doza de inițiere este de la 3 la 6 mg/zi (10, 15)

În caz de insomnie se administrează dimineața (4) într-o singură doză și se poate augmenta cu un agent hipnotic (10, 14, 15). Doza se poate crește la un interval de 2-3 zile cu 3 mg/zi (4, 7, 12)

b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată pe lună (Xeplion):

Doza maxima 150mg/luna (11). **Inițiere:** ziua 1: 150 mg intramuscular în mușchiul deltoid, ziua 8 (+/- 2/4 zile) 100 mg intramuscular în mușchiul deltoid, apoi **întreținere:** 1 dată pe luna (+/- 7 zile) 25 -150 mg intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal (7, 11, 14, 15)

* a treia injecție se va efectua la 4 săptămâni după a doua injecție (4, 9, 11)

Formula intramusculară poate fi inițiată după discontinuarea oricărui antipsihotic, fără suplimentare orală sau în locul următoarei injecții programate, cu reluare la o lună, pentru pacienții care fac switch de la un alt antipsihotic cu acțiune prelungită (11, 15). Switch-ul de pe paliperidonă/ risperidonă orală se face prin administrarea celor două doze inițiale și apoi echivalentul doza de întreținere corespunzătoare dozei de antipsihotic oral. Switch-ul de pe risperidonă depot se face prin inițierea paliperidonei la un interval de 5-6 săptămâni de la ultima injecție. În caz de switch de pe alt antipsihotic oral, diminueați treptat doza acestuia pe parcursul a două săptămâni după administrarea primei injecții de paliperidonă; administrați cele două doze de inițiere și apoi pe cea de întreținere (11).

c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată la trei luni (Trevicta) (7):

Se va administra doar pacienților care au fost stabiliți timp de cel puțin 4 luni pe Xeplion.

Ultimele 2 doze de Xeplion administrate trebuie să fie de aceeași doză

Prima injecție de Trevicta se va administra la data la care era programată următoarea doză de Xeplion, urmând ca apoi să se administreze o injecție la 3 luni +/- 2 săptămâni

Echivalențe doze (7, 11)				
Risperidonă oral mg/zi	Invega mg/zi	Risperidonă Depot mg/2 săptămâni	Xeplion mg/lună	Trevicta mg/3 luni
2 mg	4 mg	25 mg	25-50 mg	175 mg
3 mg	6 mg	37.5 mg	75 mg	263 mg

Echivalențe doze (7, 11)				
4 mg	9 mg	50 mg	100 mg	350 mg
6 mg	12 mg		150 mg	525 mg

8. Indicații principale:

a) Comprimat cu eliberare prelungită:

Indicații principale:

- Schizofrenie (EMA, FDA) (1, 18, 19).
- Tulburări schizoafective (EMA); Tulburare schizoafectivă în monoterapie și ca adjuvant cu timostabilizatoare și/sau antidepresive (FDA); tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective (19).

Alte indicații:

- Tulburarea afectivă bipolară: Episodul maniacal – linia întâi în monoterapie, la doză zilnică mai mare de 6mg (4, 12, 16, 20, 21, 22); Episodul mixt cu simptome maniacale (24, 25).

- Tulburarea afectivă bipolară: tratament de menținere – linia a doua în monoterapie, la doză zilnică mai mare de 6mg (20, 21, 22, 23)

b) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată pe lună (Xeplion):

- Schizofrenie: tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă (EMA) (2, 19) ; Schizofrenie (FDA) (18).

- Tulburare schizoafectivă: în monoterapie și ca adjuvant cu timostabilizatoare sau antidepresive (FDA) (18).

c) Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – cu administrare o dată la trei luni (Trevicta):

- Schizofrenie: în tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți care sunt stabiliți clinic cu palmitat de paliperidonă injectabil cu o administrare lunară (EMA, FDA) (3, 18, 19).

În episodul acut (10) sau tratamentul de menținere (1-4, 6, 7, 9, 15), pentru prevenirea recăderilor din schizofrenie (8)

Nu există evidențe care să demonstreze superioritatea formelor orale comparativ cu cele intramusculare, iar formulele depot s-au dovedit la fel de eficiente ca variantele cu eliberare prelungită ale risperidonei (15)

Xeplion în monoterapie sau ca tratament adjuvant la timostabilizatoare sau antidepresive în tulburarea schizoafectivă (1, 4, 6)

Preparatele depot nu sunt recomandate pentru persoanele care nu au fost anterior sub tratament antipsihotic (11)

9. Efecte secundare frecvente:

9.1 Administrare orală:

Simptome extrapiramidale dependente de doză (5, 7, 8, 14)

Hiperprolactinemie (5, 7, 9, 11, 14), similară risperidonei (8)

Crestere în greutate corelată cu doză (5-7, 11, 16), similară risperidonei (8), dislipidemie (14), intoleranță la glucoză (10)

Cardiovasculare (13), prelungirea intervalului QTc (11) alți autori raportând rezultate diferite (17), tahicardie (7), hipotensiune ortostatică dependentă de doză (14)

9.2. Administrare intramusculară: Insomnie, dureri de cap, anxietate, infecții de tract respirator superior, reacții la locul de injectare, creștere în greutate, reacții extrapiramidale, hiperprolactinemie, constipație, diaree, greață, amețea (2, 3)

10. Reacții adverse cu risc vital (7):

hiperglicemie asociată în unele cazuri cu cetoacidoză, coma hiperosmolară sau deces
risc crescut de deces și evenimente cerebrovasculare la pacienții vârstnici

11. Supradoză (7):

letargie, distonie, tahicardie, hipotensiune, prelungire QTc, insuficiență renală (11), simptome extrapiramidale, mers instabil, sedare, hipotensiune, prelungirea intervalului QTc (11)

12. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă, risperidonă, sau la oricare dintre excipienți (1, 2, 3, 18).
Pacienții în tratament cu alte medicamente care prelungesc intervalul qtc: pimozid, tioridazină, moxifloxacin, sparfloxacin, unele antiaritmice (7).

Pacienții cu istoric de prelungire a intervalului qtc, aritmii cardiace, infarct miocardic acut recent, insuficiența cardiacă decompensată (7).

Pacienții cu stenoza gastrointestinală preexistentă severă (7).

13. Interacțiuni: Paliperidona scade nivelul de bicarbonat, clor, plachete, leucopenie; crește nivelul de lipoproteine LDL, prolactinemia.

- se recomandă prudență la prescrierea INVEGA cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidina, disopiramide) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodarona, sotalolul) unele antihistaminice, alte medicamente antipsihotice și unele antimalarice (de exemplu mefloquina) (1).

- poate antagoniza efectul produs de levodopa și alți agonști dopaminergici (1).

- un efect aditiv poate fi observat când INVEGA este administrat cu alte medicamente care au potențial de a induce hipotensiune arterială ortostatică (1).

- prudență dacă paliperidona este asociată cu alte medicamente recunoscute că scad pragul de declanșare al crizelor convulsive (1).

- administrarea concomitentă a INVEGA cu valproatul de sodiu comprimate cu eliberare prelungită a crescut expunerea la paliperidonă (1).

14. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut

- Afectare renală (4, 7, 11)

- Pentru doza inițială, orală, 3 mg/zi dacă eGFR 50–80 mL/minut/1.73 m² (max. 6 mg/zi). Inițial 1.5 mg zi dacă eGFR 10–50 mL/minut/1.73 m² (max. 3 mg/zi). De evitat dacă eGFR este mai mic de 10 mL/minut/1.73 m².
- Pentru doza intramusculară inițială de 100 mg în ziua 1 și apoi 75 mg în ziua 8 dacă eGFR 50–80 mL/minut/1.73 m²; doza recomandată de întreținere este 50 mg (interval 25–100 mg) lunar dacă eGFR 50–80 mL/minut/1.73 m². De evitat dacă eGFR este mai mic decât 50 mL/minut/1.73 m². Reducerea dozei dacă clearance-ul creatininei

este între 50-80 ml/min; nu este recomandat în insuficiența renală moderată/severă cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min

- Afectare hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu afectare ușoară sau moderată (4, 7), paliperidona depot recomandată în insuficiența hepatică dacă se decide asupra unei metode de tratament depot (11). În insuficiența hepatică severă se recomandă precauție (11)
- Afectare cardiacă: utilizare cu prudență (7), de evitat în fibrilația paroxistică sau persistentă (11)
- Vârstnici: tolerabilitate mai bună la doze mai mici (7)
- Sarcină și alăptare: categorie de risc C (7). De utilizat numai dacă potențialul beneficiu depășește riscul. toxicitate în studiile pe animale. Dacă este necesară discontinuarea pe parcursul sarcinii se recomandă reducerea graduală a dozei. Se preferă paliperidona față de anticonvulsivantele stabilizatoare de dispoziție. Nu se cunosc efectele hiperprolactinemiei asupra fătului. Se recomandă întreruperea tratamentului sau trecerea la alimentația artificială (4). Ratingul de siguranță pentru lactație a fost raportat ca moderat comparativ cu alte antipsihotice (12)

Referințe:

1. Agency EM. Invega : EPAR - Product Information [cited 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000746/WC500034925.pdf.
2. Agency EM. Xeplion : EPAR - Product Information [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf.
3. Agency EM. Trevicta (previously Paliperidone Janssen) : EPAR - Product Information [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004066/WC500180640.pdf.
4. British National Formulary: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society; 2017.
5. Anderson IM, McAllister-Williams RH. Fundamentals of clinical psychopharmacology: CRC Press; 2015.
6. Kaplan BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Tijdschrift voor Psychiatrie. 2016;58(1):78-9.
7. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology: Cambridge university press; 2017.
8. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Schizophrenia Patient Outcomes Research T. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull. 2010;36(1):94-103.
9. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology: American Psychiatric Pub; 2015.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318-78.
11. David Taylor CP, Shitij Kapur. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th Edition. Twelve ed: Wiley Blackwell; 2015.
12. Yildiz A, Ruiz P, Nemeroff C. The bipolar book: History, neurobiology, and treatment: Oxford University Press; 2015.

13. Gill K, Bennett-Penn L, Bernstein CA. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders, DSM. The Journal of Clinical Psychiatry. 2015;76(10):1325-6.
14. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2016;50(5):410-72.
15. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry. 2013;14(1):2-44.
16. Carvalho AF, Vieta E. The Treatment of Bipolar Disorder. Integrative Clinical Strategies and Future Directions. Carvalho AF, Vieta E, editors: Oxford University Press; 2017.
17. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry: Oxford University Press; 2018.
18. FDA U.S. Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/INVEGA> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021999>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021999s034lbl.pdfhttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022043lbl.pdf
- INVEGA SUSTENNA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022264>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022264s015lbl.pdfhttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022264s023lbl.pdf
- INVEGA TRINZA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207946>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207946s003lbl.pdfhttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207946s000lbl.pdf
19. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017, <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>
20. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, Bipolar Disord 2013: 15: 1–44.
21. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, Bipolar Disorders. 2018;1–74. [wileyonlinelibrary.com/journal/bd](http://www.wileyonlinelibrary.com/journal/bd).
22. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition, Wolters Kruwer, Philadelphia, 2017.
23. Grunze H. et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 154–219.
24. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology.
25. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry.

QUETIAPINA – propunere protocol

1. Denumire științifică
Quetiapinum

2. Clasa de medicamente de care aparține
Antipsihotice atipice

3. Forme farmaceutice

Comprimate cu eliberare imediată și cu eliberare prelungită (1)

4. Profil farmacologic (1, 2)

antagonist al receptorilor D2

antagonist 5HT2

afinitate pentru receptorii noradrenergici alfa1

afinitate pentru receptorii histaminici tip H1

afinitate pentru receptorii muscarinici M1

5. Farmacocinetică (2, 13)

Comprimate cu eliberare imediată - vârf plasmatic la aproximativ 1,5 ore, timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 6 ore (13).

Comprimate cu eliberare prelungită - vârf la aproximativ 6 ore, timpul de înjumătățire plasmatică aproximativ 7 ore respectiv aproximativ 12 ore pentru norquetiapina (13).

Metabolizare hepatică CYP3A4

6. Mecanism de acțiune (4)

Prin blocarea receptorilor D2 dopaminergici reduce simptomele pozitive ale psihozei

Prin blocarea receptorilor serotoninergici 2A (5HT-2A) reduce frecvența apariției reacțiilor adverse motorii și ameliorează simptomele cognitive și afective

7. Indicații principale:

a) Comprimate cu eliberare imediată:

Schizofrenie (EMA, ANMDM, FDA) (2, 3, 12, 13).

Tulburarea afectivă bipolară (2, 3, 12, 13):

- Tulburarea afectivă bipolară I (TAB I): episoade maniacale în monoterapie și în combinație cu litium sau valproat, monoterapie în tratamentul episoadelor depresive (FDA). Tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe și al episoadelor depresive majore în tulburarea bipolară (EMA, ANMDM).

- Prevenirea recurenței episoadelor maniacale sau depresive la pacienții cu tulburări bipolare care au răspuns anterior la tratamentul cu quetiapină (EMA, ANMDM), tratament de întreținere în TAB I în combinație cu litium sau valproat (FDA).

b) Comprimate cu eliberare prelungita:

Schizofrenie (2, 3, 12, 13) tratament in acut si de intretinere (FDA).

Tulburarea afectivă bipolară (2, 3, 12, 13):

- Tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe și al episoadelor depresive majore în tulburarea bipolară (EMA, ANMDM, FDA) episoade mixte TAB I (FDA), in monoterapie si in combinatie cu litium sau valproat (FDA)
- Prevenirea recurenței episoadelor maniacale sau depresive la pacienții cu tulburări bipolare care au răspuns anterior la tratamentul cu quetiapină (EMA, ANMDM), tratament de intretinere in TAB I ca adjuvant la litium sau valproat (FDA)

Adjuvant în tratamentul episoadelor depresive majore la pacienții cu tulburare depresivă majoră (EMA, ANMDM, FDA) (3, 4, 8, 12, 13)

8. Alte indicații:

Indicatie de linia intai in: episodul maniacal, episodul depresiv din TAB I, intretinere pentru prevenirea oricarui episod (18).

Indicatie de linia intai in: episodul depresiv din TAB II, tratament de intretinere in TAB II (18).

Episod mixt cu elemente maniacale: in combinatie (6).

Prevenirea oricarui episod dupa un Episod mixt cu elemente maniacale: in combinatie cu litium sau valproat, in monoterapie (6).

Tulburarea de anxietate generalizata, tulburare de panică (2, 7, 10, 17).

Tulburarea de anxietate generalizata, tulburare de panică comorbide TAB (18).

Tulburările non-cognitive din demență (4, 16).

Delirium (5, 15).

Psihoza din boala Parkinson (9, 14).

Tulburari de personalitate (11).

Dozare (4,5):

Doza minima terapeutica 150 - 300 mg/zi. Initierea tratamentului se face cu doze de minim 25 mg de două ori pe zi, cu crestere progresivă, nu mai mult de 200 mg la două zile, până la doza maximă de 800 mg/zi; pacienti peste 65 de ani: 25-100 mg de doua ori pe zi; se pot prescrie doze mai mari daca sunt tolerate (4).

9. Efecte secundare frecvente (2)

Somnolență (26%), durere de cap (15%), creștere în greutate (14%), amețeală (14%), gură uscată (12%)

10. Supradoză (4)

Rareori letală in monoterapie. Semne: sedare, dificultăți de vorbire, hipotensiune

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut (4)

- afectare renală: nu este necesară adaptarea dozei
- afectare hepatică: poate fi necesară scăderea dozei
- afectare cardiacă: utilizare cu prudență din cauza riscului de hipotensiune ortostatică

- vârstnici: în general doze reduse (25-100 mg de două ori pe zi) se pot prescrie doze mai mari dacă sunt tolerate

- sarcină și alăptare:

Sarcină: categorie de risc C

Alăptare: categorie L2 (safer) (18)

Se preferă quetiapina față de anticonvulsivantele stabilizatoare de dispoziție.

Se recomandă întreruperea alăptării sau a tratamentului, ținând cont și de importanța tratamentului pentru sănătatea mamei (13).

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (2)

Interacțiuni cu alte medicamente care sunt metabolizate de CYP 3A4

Utilizarea concomitentă cu carbamazepină sau fenitoin poate necesita creșterea dozelor de quetiapină

Ribonavir, eritromicina, ketoconazolul, nefazodona sunt inhibitori puternici ai CYP 3A4 determinând creșterea nivelului plasmatic de quetiapină.

Referințe:

1. Stahl SM., Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application 4th edition. New York: Cambridge University Press 2013

2. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB., 2009, American Psychiatric Publishing

3. EMA European Medicines Agency:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Seroquel_Seroquel_XR_30/WC500172375.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/Referrals_document/Seroquel_Seroquel_XR_30/WC500167534.pdf

4. Stahl SM., Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescribers Guide. 4th edition. New York: Cambridge University Press 2013

5. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry / David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur. – 12th edition.

6. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry.

7. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

8. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC psychiatry*. 2012;12(1):160.
9. Friedman JH. Atypical antipsychotics in the EPS-vulnerable patient. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 1:39-51.
10. NICE, Generalised anxiety disorder: quetiapine - evidence summary (ESUOM12), 2013
11. Herpertz SC, Zanarini M, Schulz CS, Siever L, Lieb K, Moller HJ, Disorders WtFoP, World Federation of Societies of Biological P. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of personality disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007;8(4):212-244.
12. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman:
https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_9529_19.12.16.pdf
https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_8354_16.11.15.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_9528_19.12.16.pdf
13. FDA U.S. Food and Drug Administration:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020639s065lbl.pdf

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022047s039lbl.pdf
14. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017, <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>
15. American Psychiatric Association Guideline watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium (2004).
16. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia, *Am J Psychiatry* 173:5, May 2016.
<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2015.173501>
17. Katzman et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, *BMC Psychiatry* 2014, 14(Suppl 1):S1 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1>.
18. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disorders*. 2018;1–74.
wileyonlinelibrary.com/journal/bdi

RISPERIDONA – propunere protocol

1. Denumire științifică: RISPERIDONUM

2. Forme de prezentare

Comprimate filmate 1, 2, 3, 4 mg (1).

Comprimate orodispersabile 0.5, 1, 2, 3, 4 mg (1).

Soluție orală 1mg/ml (1).

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 25 mg, 37.5 mg, 50 mg (1).

3. Clasa de medicamente

Antipsihotic atipic.(4, 5).

4. Profil farmacologic

Efect antagonist pe receptorii dopaminergici D2 , D3, D4, pe receptorii serotoninergici 5HT2A , 5HT7 , pe receptorii adrenergici alfa 1 și alfa 2c și receptorii histaminici H1 (4, 5). Afinitatea este minimă pentru receptorii muscarinici, D1 și 5HT1 (6).

5. Farmacocinetică

Timp mediu de înjumătățire de 20-24 ore pentru forma orală și 3-6 zile pentru forma injectabilă cu eliberare prelungită (2,5).

Starea de echilibru plasmatic este atinsă în 2-3 zile pentru forma orală și 6-8 săptămâni pentru forma injectabilă cu eliberare prelungită (3).

Este metabolizată de enzima hepatică CYP450 2D6 (5).

Biodisponibilitatea este de aproximativ 70% (6).

6. Mecanism de acțiune

Blochează receptorii dopaminergici D2, cu efect pe simptomele psihotice; prin acțiune la nivelul striatului, poate cauza efecte adverse motorii.

Blochează receptorii serotoninergici 5-HT2A, probabil cu efect asupra simptomelor afective și cognitive din schizofrenie. Totodată, antagonizarea receptorilor 5HT2A stimulează neurotransmisia dopaminergică la nivel nigrostriat, mezocortical și tuberoinfundibular, diminuându-se astfel riscul unor efecte adverse extrapiramidale.

7. Indicații principale

a) Forma orală:

Indicație a clasei de medicamente: schizofrenie și alte psihoze.

Indicații principale:

- Schizofrenie (EMA, ANMDM, FDA) (1, 16, 17, 18, 19, 20).
- Episoade maniacale moderate până la severe asociate tulburării bipolare (EMA, ANMDM) (1, 16, 18, 19, 20), episoade maniacale și mixte asociate tulburării afective bipolare I în monoterapie sau în asociere cu litiu sau valproat de sodiu (FDA) (17).

- Tratamentul de scurta durata (pana la 6 saptamani) al agresiunii persistente la pacientii cu dementa Alzheimer moderata pana la severa care nu raspund la abordari non- farmacologice si unde exista riscul de autovatamare sau de vatamare a altora (EMA, ANMDM) (1, 16, 18, 19, 20).

Alte indicatii:

- Psihoze (20, 28), psihoze acute si cronice (19), alte tulburari psihotice (5), tulburarea schizoafectiva (14).
- Tulburarea afectiva bipolară: episodul maniacal si episodul mixt – atat in monoterapie cat si asociat litiului sau valproatului de sodiu (5,9,10,14) episod maniacal cu elemente mixte (15).
- Tulburarea afectiva bipolară: tratament de mentinere in monoterapie sau in asociere cu litiu sau valproat de sodiu (9,10,14) in asociere pentru mentinere după un episod cu elemente mixte (15).
- Episodul depresiv: medicatie adjuvanta (forma orala) in cazurile de raspuns partial sau lipsa de raspuns la tratamentul antidepresiv (2, 14, 27) recomandare de nivel unu (11, 21).
- Tulburarea de anxietate generalizata: augmentarea tratamentului antidepresiv (SSRI) cu risperidona forma orala pentru pacientii rezistenti la tratamentul antidepresiv (12, 22).
- Tulburarea obsesiv-compulsiva (TOC): augmentarea tratamentului antidepresiv, pentru pacientii cu răspuns partial sau intoleranta la doze mai mari de antidepresive, și pentru pacientii cu TOC rezistenta la tratamentul cu SSRI. (2,12,14, 22, 26).
- Tulburarea de personalitate borderline (TPB): pentru simptome ale TPB inclusiv tulburari ale perceptiei si gandirii (2,13,14), eficacitatea neurolepticelor atipice în TPB nivel de evidenta B (23).
- Tulburarea de personalitate schizotipala.(6,14).
- Delirium (3, 24, 25).
- Tulburarea afectiva bipolară: episodul depresiv (5).
- Tulburari asociate cu dificultati in controlul impulsurilor (5).

b) Forma injectabila intramuscular cu eliberare prelungita:

- Schizofrenie (FDA) (17), Schizofrenie pentru tratament de mentinere la pacientii stabilizati in mod curent cu antipsihotice administrate oral (EMA, ANMDM) (1, 16, 18, 20), Schizofrenie si alte psihoze la pacientii care tolereaza tratamentul oral cu risperidona (19).
- Tulburarea afectiva bipolară I: tratament de mentinere in monoterapie sau in asociere cu litiu sau cu valproat de sodiu (FDA) (5, 8, 9,17) de prima linie (9).

Doze:

In mod uzual efectul maxim se obtine la o doza cuprinsa intre 4 si 8 mg/zi.

Doza maximă admisă este de 16 mg/zi.

Forma orala se poate administra in una sau doua prize zilnic, iar forma injectabila cu eliberare prelungita se administreaza la un interval de 2 saptamani. In primele 3 saptamani de administrare a formei injectabile cu eliberare prelungita se administreaza concomitent si forma orala a produsului.

8. Efecte adverse(1)

Pot apărea următoarele reacții adverse la administrarea risperidonei:

- a. Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
 - Dificultăți în adormire sau în menținerea somnului.
 - Parkinsonism. Această afecțiune poate include: mișcări încetinite sau afectate, senzație de rigiditate sau încordare a mușchilor (ceea ce face ca mișcările să fie sacadate) și uneori chiar o senzație de înghețare a mișcării, apoi reluarea acesteia.
 - Somnolență sau scădere a stării de vigilență.
 - Durere de cap.
- b. Frecvente
 - Pneumonie, infecție în piept (bronșită), simptome de răceală, infecție a sinusurilor, infecție urinară, infecție la urechi, simptome asemănătoare gripei.
 - Creșterea concentrațiilor din sânge ale prolactinei.
 - Creștere a greutatei corporale, creștere a apetitului, scădere a apetitului.
 - Tulburări ale somnului, iritabilitate, depresie, anxietate, neliniște.
 - Distonie: această afecțiune presupune contracții musculare involuntare lente sau susținute.
 - Amețeli
 - Dischinezie: este o afecțiune care implică mișcări involuntare ale mușchilor, inclusiv mișcări repetitive, spastice sau convulsive, sau contracții musculare.
 - Tremor (tremurături)
 - Vedere încețoșată, infecție a ochilor sau ochi roșii.
 - Bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială crescută, senzație de lipsă de aer.
 - Durere în gât, tuse, sângerare nazală, nas înfundat.
 - Durere abdominală, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, indigestie, uscăciune a gurii, durere de dinți.
 - Erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii.
 - Spasme ale mușchilor, durere de oase sau mușchi, durere de spate, durere la nivelul articulațiilor.
 - Incontinență urinară (lipsa controlului urinării).
 - Umflare a trunchiului, brațelor sau picioarelor; febră, durere în piept, slăbiciune, fatigabilitate (oboseală), durere.
 - Cădere.

9. Supradoza(1,5)

În caz de supradozaj este posibil să apară somnolență sau oboseală, mișcări anormale ale corpului, probleme în a sta în picioare și de mers, amețeală din cauza tensiunii arteriale mici, sau să aveți bătăi anormale ale inimii sau convulsii.

10. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut(1,5)

-afectare renala si hepatica

Indiferent de boala care trebuie tratată, dozele de inițiere și cele de întreținere trebuie înjumătățite. Creșterile dozei trebuie să fie mai lente la acești pacienți. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la această grupă de pacienți. Se inițiază tratamentul cu 1 mg zilnic în 2 administrări pentru prima săptămână și se continuă cu 2 mg zilnic în 2 administrări din a 2-a săptămână. Forma injectabilă cu administrare prelungită nu trebuie administrată decât din momentul în care pacientul demonstrează că poate tolera o doză orală de cel puțin 2 mg/zi.

-afectare cardiacă

Risperidona trebuie utilizata cu precautie datorita riscului de hipotensiune ortostatica.

-vârstnici

Doza de initiere a tratamentului este de 1 mg risperidona/zi in 2 administrari, cresterea dozelor se face prudent. Tratamentul cu risperidona la varstnici se asociaza cu un risc crescut de evenimente cerebrovasculare

-sarcină (inclusiv risc de taratogenicitate), alăptare

Sarcina

Categorie de risc C (Unele studii pe animale au evidențiat prezența unor reacții adverse; nu sunt disponibile studii controlate la om).

Nu se recomandă administrarea risperidonei în cursul sarcinii, însă, dacă tratamentul antipsihotic este necesar, utilizarea risperidonei poate fi mai sigură decât cea a stabilizatorilor afectivi.

Alăptare

Risperidona se regaseste in laptele matern. Copiii alaptati la san de catre mamele aflate in tratament cu risperidona trebuie monitorizati atent.

11. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc).

Următoarele medicamente pot reduce efectul risperidonei:

- rifampicină (un medicament pentru tratamentul unor infecții).
- carbamazepină, fenitoină, (medicamente pentru tratamentul epilepsiei).
- fenobarbital. Dacă începeți sau încetați să luați astfel de medicamente este posibil să aveți nevoie de o doză diferită de risperidonă.

Următoarele medicamente pot accentua efectul risperidonei:

- chinidină (utilizată pentru tratamentul anumitor tipuri de boli de inimă).
- antidepresive cum sunt paroxetina, fluoxetina, antidepresive triciclice.
- medicamente cunoscute sub numele de beta-blocante (utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari).
- fenotiazine (de exemplu utilizate pentru tratamentul psihozei sau pentru a vă calma).
- cimetidină, ranitidină (inhibitoare ale acidității gastrice).
- itraconazol și ketoconazol (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice).
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV/SIDA, cum este ritonavir.
- verapamil, un medicament utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și/sau al ritmului anormal al inimii.
- sertralină și fluvoxamină, medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei și al altor tulburări psihice.

Referințe:

1. ANMDM – Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman

Rezumatul caracteristicilor produsului.

https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_6195_14.02.06.pdf.

https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_6875_22.09.14.pdf

https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_6876_22.09.14.pdf

https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_3588_18.07.11.pdf?anmPage=1362&ID=27258

2. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry.-Eleventh edition | Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz.
3. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry / David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur. – 12th edition.
4. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology; Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th edition , Cambridge University Press
5. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide 5th ed. New York, NY, US: Cambridge University Press, 2014.
6. Fundamentals of Clinical Psychopharmacology, fourth edition, edited by Ian M Anderson and R Hamish Mcallister-Williams, 2016 by British Association of Psychopharmacology.
7. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4th Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB, American Psychiatric Publishing, 2009.
8. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder.
9. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013.
10. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007.
11. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder.
12. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders#First Revision.
13. American Psychiatric Association PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder.
14. Schatzberg, Manual of Clinical Psychopharmacology-American Psychiatric Publishing 2015.
15. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and longterm treatment of mixed states in bipolar disorder.
16. EMA European Medicines Agency
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Risperdal/human_referral_000022.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Risperdal_30/WC500007979.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Risperdal_Consta/human_referral_000027.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Risperdal_Consta_30/WC500008170.pdf

17. FDA U.S. Food and Drug Administration https://www.fda.gov/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020272s078,020588s066,021444s052lbl.pdf RISPERDAL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021346s056lbl.pdf RISPERDAL CONSTA

18. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Risperidone 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg & 6mg Fil-coated tablets. Aug 15, 2011.
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con126093.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1524197071167.pdf>

19. British National Formulary BNF 73, British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society, BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2017, www.bnf.org www.evidence.nhs.uk

20. Lista Protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare - actualizate la 16.11.2017, p859,
<http://www.cnas.ro/media/pageFiles/LISTA%20PROTOCOALELOR%20TERAPEUTICE%20CU%20MODIFICARILE%20SI%20COMPLETARILE%20ULTERIOARE-%20NOIEMBRIE%202017.pdf>

21. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(2): 67-104.

22. Bandelow B. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision, The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312

23. Herpertz S.C. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders, The World Journal of Biological Psychiatry, 2007; 8(4): 212-244.

24. Paula Trzepacz et al., American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium, 1999.

25. Cook IA: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2004. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm

26. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2007. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.

27. DGPPN BÄK, KBV, AWMF, S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung 2. Auflage, 2015 Version 5,
https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/d689bf8322a5bf507bcc546eb9d61ca566527f2f/S3-NVL_depression-2aufl-vers5-lang.pdf
28. Guide – Affection de longue durée, Schizophrénies, Haute Autorité de santé, Juin 2007
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf

ZIPRASIDONA*

**Nerevizuit*

1. Denumire științifică: ZIPRASIDONA

2. Forme de prezentare

Capsule 20,40, 60, 80 mg

Forma injectabilă (ziprasidona mesylate) 20 mg/ml

3. Clasa de medicamente de care aparține: antipsihotic atipic

4. Profil farmacologic

Efect antagonist pe receptorii dopaminergici D2 și D3 și receptorii serotoninergici 5HT2 și 5HT2C.

Blocarea și inhibiția recaptării sinaptice pentru serotonină și noradrenalină este datorată efectului preparatului asupra receptorilor 5HT1A, 5HT1D și noradrenergici α_1 , proprietăți particulare ce pot conferi preparatului efect antidepresiv.

Ziprasidona nu are acțiune antimuscarinică (efect procognitiv) și are acțiune minimă pe receptorii histaminici.

5. Farmacocinetică

Timp mediu de înjumătățire de 6,6 ore.

Starea de echilibru plasmatic este atinsă în 1-3 zile.

Legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție de peste 99%.

Este metabolizată de enzima CYP450 3A4.

Biodisponibilitatea Ziprasidonei crește cu până la 100% în prezența alimentelor; astfel, se recomandă administrarea împreună cu alimentele.

6. Mecanism de acțiune

Blochează receptorii dopaminergici D2, cu efect pe simptomele psihotice; prin acțiune la nivelul striatului, poate cauza efecte adverse motorii.

Blochează receptorii serotoninergici 5-HT2A, cu efect asupra simptomelor afective și cognitive din schizofrenie. Totodată, antagonizarea receptorilor 5HT2A stimulează neurotransmisia dopaminergică la nivel nigrostriat, mezocortical și tuberoinfundibular, diminuându-se astfel riscul unor efecte adverse extrapiramidale, comparativ cu alte antipsihotice (în special cele convenționale). În același timp, dezinhibarea transmisiei dopaminergice în cortexul prefrontal conferă eficacitate pe simptomele negative și cognitive din schizofrenie. Creșterea transmisiei dopaminergice tuberoinfundibulare reduce potențialul efect al antagonismului D2 asupra secreției de prolactină.

Interacțiune cu mai mulți alți receptori (5HT2C, 5HT7, 5HT1D, 5HT1A), cu eficacitate în controlarea unor simptome cognitive și afective.

Ziprasidona nu este corelată cu creștere semnificativă în greutate, în ciuda unui efect moderat antagonist pe receptorii 5HT_{2C} și H₁.

Blochează receptorii adrenergici α_1 , existând riscul de efecte adverse (vertij, sedare, hipotensiune), în special la doze mari.

7. Indicații principale

Schizofrenia, episodul acut

Prevenirea recurențelor în schizofrenie

Episodul maniacal acut, episodul depresiv și episodul mixt în tulburarea afectivă bipolară

Tratament de menținere în tulburarea afectivă bipolară

Alte psihoze

8. Alte indicații

Agitația acută în schizofrenie (forma injectabilă)

Alternativă la clozapină în schizofrenia refractară

Alte tulburări depresive recurente (rezistente la tratament, cu elemente mixte)

Tulburări de comportament în demențe

Dozaj:

Doza minimă recomandată este de 80 mg/zi.

Doza maximă admisă este de 160mg/zi.

Monitorizarea tratamentului:

- La inițiere:
Se obțin informații privind istoricul personal și familial de diabet, obezitate, dislipemie, HTA, afecțiuni cardiovasculare.
Se măsoară: circumferința taliei, IMC, TA, profil lipidic, glicemie a jeun.
- În perioada de menținere a tratamentului:
IMC lunar timp de 3 luni, după care la intervale de 4 luni.
Trigliceride a jeun lunar la pacienții cu risc crescut pentru complicații metabolice .
Se monitorizează TA, glicemia și lipidele a jeun la 3 luni, apoi anual.
Efectuarea EKG poate fi utilă la pacienții cu istoric personal sau familial de prelungire a intervalului QTc, aritmii cardiace, infarct miocardic, insuficiența cardiacă necompensată, utilizare concomitentă de medicamente care prelungesc intervalul QTc.

9. Efecte adverse

Ziprasidona are un profil de tolerabilitate relativ favorabil. Cele mai frecvente efecte adverse în studiile clinice efectuate anterior comercializării au fost somnolența (14%), simptomele extrapiramidale (14%), greața (10%), constipația (9%). Studiile clinice ulterioare au confirmat incidența redusă a efectelor secundare, a căror severitate a fost ușoară sau moderată.

Efecte adverse extrapiramidale

Studiile pe termen scurt relevă o incidență crescută a EPS comparativ cu placebo. Studiile pe termen lung sugerează o incidență redusă sau chiar comparabilă cu placebo. Ziprasidona este asociată cu mai puține EPS decât risperidona sau antipsihoticele convenționale, dar mai multe sau similare cu olanzapina.

Efecte adverse metabolice

Tratamentul cu ziprasidonă este asociat cu un risc relativ redus de creștere în greutate. În consecință, riscul de a dezvolta modificări ale lipidelor plasmatică este de asemenea redus. Efectul asupra glicemiei, insulinemiei sau rezistenței la insulină este redus, în special în comparație cu alte antipsihotice atipice.

Efecte adverse cardiovasculare

La fel ca alte antipsihotice, ziprasidona poate induce hipotensiune ortostatică, care poate cauza tahicardie tranzitorie, vertij sau sincopă.

Tratamentul cu ziprasidonă s-a corelat cu o creștere discretă a riscului de prelungire a intervalului QTc. Creșterea QTc este cu 9-14 msec mai mare decât în cazul risperidonei, olanzapinei, quetiapinei sau haloperidolului, dar cu 14 msec mai mică decât în cazul tioridazinei. Studiile clinice nu au demonstrat existența unor complicații de tipul torsadei vârfurilor sau morții subite la pacienții tratați cu ziprasidonă la care s-a constatat prelungirea intervalului QTc.

Totuși, recomandările actuale pentru medicii prescriptori sunt de a monitoriza cu atenție starea clinică a pacienților și a fi conștienți de factorii de risc pentru evenimente cardiace severe. Astfel, ziprasidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu bradicardie, hipopotasemie, hipomagnezieemie, sindrom de QT lung congenital, precum și în asociație cu alte medicamente care cresc intervalul QTc. De asemenea, ziprasidona trebuie administrată cu maximă prudență pacienților cu afecțiuni cardiace severe, cum ar fi insuficiența cardiacă necompensată, aritmii cardiace, infarct miocardic recent sau valori persistente ale intervalului QTc mai mari de 500 msec.

10. Supradoza

Experiența în ceea ce privește supradozajul cu ziprasidonă este limitată. Cea mai mare cantitate raportată este de 12800 mg, administrată în doză unică. În acest caz, au fost raportate simptome extrapiramidale și un interval QTc de 446 msec (fără sechele cardiace). Alte studii de caz au arătat că o supradoză de ziprasidonă, la pacienți fără factori de risc care să contraindica utilizarea acesteia, este relativ sigură.

În general, simptomele cel mai frecvent raportate după supradozaj sunt simptome extrapiramidale, somnolență, tremor și anxietate. Posibilitatea obnubilării, convulsiilor sau distoniei la nivelul capului și gâtului datorită supradozajului, pot crește riscul de aspirație în urma inducerii emezei. Monitorizarea cardiovasculară trebuie instituită imediat și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică permanentă, pentru a sesiza posibilele aritmii. Nu există antidot specific pentru ziprasidonă.

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut

-afectare renală

Nu s-a evidențiat o modificare semnificativă în farmacocinetica ziprasidonei la pacienții cu diferite grade de disfuncție renală. Astfel, nu este necesară ajustarea dozelor în aceste cazuri.

-afectare hepatică

Studiile efectuate până în prezent nu au evidențiat modificări semnificative în farmacocinetica ziprasidonei. În general, nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică, însă se recomandă utilizarea cu prudență în cazurile de insuficiență hepatică severă.

-afectare cardiacă

În funcție de doză, ziprasidona poate determina o prelungire ușoară până la moderată a intervalului QT. Ziprasidona este contraindicată la pacienții cu istoric de prelungire a segmentului QT, infarct miocardic acut recent și insuficiență cardiac necompensată. Este indicată utilizarea cu precauție la pacienții cu alte tulburări cardiace, din cauza riscului de hipotensiune ortostatică.

-vârstnici

În general, nu se recomandă scăderea dozelor, dar unii pacienți s-ar putea să tolereze mai bine doze mai mici.

-copii și adolescenți

Ziprasidona nu este recomandată în mod oficial la copii și adolescenți, datorită lipsei studiilor în acest sens. Experiența clinică sugerează că ziprasidona ar putea fi eficientă în tulburările comportamentale la copii și adolescenți.

-sarcină (inclusiv risc de taratogenicitate), alăptare

Sarcina

Categorie de risc C (Unele studii pe animale au evidențiat prezența unor reacții adverse; nu sunt disponibile studii controlate la om).

Nu se recomandă administrarea ziprasidonei în cursul sarcinii, însă, dacă tratamentul antipsihotic este necesar, utilizarea ziprasidonei poate fi mai sigură decât cea a stabilizatorilor afectivi.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă ziprasidona este excretată în laptele uman matern. Se recomandă discontinuarea ziprasidonei în timpul alăptării sau întreruperea alăptării. Dacă se alege continuarea tratamentului în timpul alăptării, se recomandă monitorizarea copilului pentru posibile reacții adverse.

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc).

Nu se recomandă administrarea ziprasidonei împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

Ziprasidona poate crește efectul medicației antihipertensive.

Se recomandă prudență atunci când este administrată în combinație cu alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central sau cu alcool etilic.

Inhibitorii enzimelor CYP450 3A4 și CYP450 2D6 nu afectează semnificativ concentrația plasmatică a ziprasidonei. Ziprasidona are potențial redus de a interfera cu medicamentele metabolizate de enzimele CYP450.

Poate antagoniza levodopa și antagoniștii dopaminergici.

Contraceptivele orale – administrarea de ziprasidonă nu modifică semnificativ farmacocinetica estrogenului (etinilestradiol, substrat al CYP3A4) sau pe cea a progesteronului.

Litiu – Administrarea concomitentă a ziprasidonei nu afectează cinetica litiului. Deoarece administrarea ziprasidonei și a litiului sunt asociate cu modificări de conducere cardiacă, această

combinație poate constitui un risc pentru interacțiuni farmacodinamice, incluzând aritmii. Datele privind tratamentul concomitent cu stabilizatori ai dispoziției, cum sunt carbamazepina și valproatul, sunt limitate.

Ketoconazolul (400 mg pe zi), inhibitor al CYP3A4, crește concentrațiile plasmatice de ziprasidonă cu < 40%. Concentrațiile plasmatice de S-metil-dihidroziprasidonă și sulfoxid de ziprasidonă, la Tmax așteptat al ziprasidonei, au crescut cu 55%, respectiv 8%. Nu a fost observată o prelungire suplimentară a intervalului QTc. Este puțin probabil ca modificările farmacocinetice datorate administrării concomitente a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 să aibă o importanță clinică și, de aceea, nu se recomandă nici o ajustare a dozelor.

Tratamentul cu carbamazepină, 200 mg de două ori pe zi, timp de 21 de zile, a dus la scăderea cu aproximativ 35% a expunerii la ziprasidonă. Nu există date privind administrarea concomitentă de valproat.

Antiacidele – doze multiple de antiacide cu aluminiu și magneziu sau cimetidina nu au efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii ziprasidonei postprandial.

Au fost raportate cazuri rare de sindrom serotoninergic asociat temporar cu administrarea terapeutică a ziprasidonei, în asociere cu alte medicamente serotoninergice cum sunt ISSR.

Analiza datelor de farmacocinetică la pacienți nu relevă nici o diferență farmacocinetică semnificativă între fumători și nefumători.

Studiile de farmacocinetică au demonstrat că, în prezența alimentelor, biodisponibilitatea ziprasidonei crește cu până la 100%. De aceea, se recomandă administrarea ziprasidonei odată cu alimentele.

Referințe

1. Reyumatul caracteristicilor produsului. https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_2348_28.01.10.pdf?anmOrder=Sorter_cod_atc&anmPage=1261&ID=33111.
2. Pfizer. Geodon (ziprasidone) prescribing information. 2009. <http://www.pfizer.com/>.
3. European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf.
4. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology; Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th edition, Cambridge University Press
5. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide 5th ed. New York, NY, US: Cambridge University Press, 2014.
6. Taylor D, Paton C, Kapur S, Taylor D. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. Chichester, West Sussex, Wiley-Blackwell, a John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2012.
7. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4th Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB, American Psychiatric Publishing, 2009.
8. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. Clin Ther. 2002;24:21–37.
9. Gomez-Criado MS, Bernardo M, Florez T, Gutierrez JR, Gandia R, Ayani I. Ziprasidone overdose: cases recorded in the database of Pfizer-Spain and literature review. Pharmacotherapy 2005; 25:1660–1665.

10. Burton S, Heslop K, Harrison K, Barnes M. "Ziprasidone Overdose." *American Journal of Psychiatry*, 157(5):835.
11. Aweeka F, Jayasekara D, Horton M, Swan S, Lambrecht L, Wilner KD, Sherwood J, Anziano RJ, Smolarek TA, Turncliff RZ. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*.
12. Everson G, Lasseter KC, Anderson KE, Bauer LA, Carithens RL Jr, Wilner KD, Johnson A, Anziano RJ, Smolarek TA, Turncliff RZ. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49 Suppl 1:21S-26S.
13. Diogo Telles-Correia, António Barbosa, Helena Cortez-Pinto, Carlos Campos, Nuno B F Rocha, and Sérgio Machado. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6; 8(1): 26–38.

SULPIRIDA*

**Nerevizuit*

1. Denumire științifică

SULPIRIDUM

Formă farmaceutică: cps. 50mg, cpr. film 200mg

2. Clasa de medicamente de care aparține

Neuroleptic (antipsihotic de primă generație) din clasa benzamidelor (1)

3. Profil farmacologic

Antagonist selectiv al receptorilor dopaminergici D2 și D3

4. Farmacocinetică

După administrare orală atinge concentrație maximă în 3-6 ore.

Se leaga în proporție de 40% de proteinele plasmatic.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 7 ore

Excreție este renală în proporție de 95% și fecală 5% nemetabolizat (1)

5. Mecanism de acțiune

Blocarea receptorilor dopaminergici D2 duce la reducerea simptomelor pozitive ale psihozei (2), prin reglarea receptorului gamma-hydroxybutyrat (3)

6. Indicații principale

Stări psihotice acute (6)

Stări psihotice cronice (6)

Anxietate (7)

Tulburări de comportament (7)

8. Alte indicații

Depresie și tulburări depresive

Alte psihoze și tulburări din grupul tulburărilor schizofenice, inclusiv tulburarea schizoafectivă (5)

Dozare:

Dozele mici de 50-200mg/zi și mai mult sunt activatoare prin mecanism dopamino-mimetice și se utilizează în depresie și simptome negative.

Doze mari de peste 600mg/zi au efect sedativ și antiproduktiv, fiind utilizate și pentru simptomele pozitive din psihoze.

În asociere cu alte antipsihotice (clozapină (1), olanzapină (4)) are efect adjuvant (doze recomandate 50-600mg/zi)

Doza maximă admisă este de 2400mg/zi(1,5).

Inițierea tratamentului se face crescând treptat doza. Se va prescrie doza minimă eficientă.

Nu se dublează doza în caz de omisiune a dozei anterioare.

9. Efecte secundare frecvente

Cresterea prolactinei (1)

Neliniște, akathisie, tremurături, rigiditate musculară (6)

Insomnie, sedare, creștere în greutate (6)

10. Supradoză

Nu are antidot specific. Substanța este partial hemodializabilă. Semne: diskinezii, parkinsonism, comă.

În caz de semnelor extrapiramidale severe se vor administra anticolinergice.

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut

- Contraindicații: tumori dependente de prolactină: cancer de sân, adenom hipofizar; feocromocitom; consum de alcool; porfirie; alergie la substanță
- Atenționare dacă apare febră, paloare și transpirații în timpul tratamentului cu doze mari, deoarece pot fi semne din cadrul sindromului neuroleptic malign.
- Precauție dar nu contraindicație: bradicardie și prelungire QT, Parkinson, hipokaliemie, diabet zaharat, tombembolism în familie, glaucom cu unchi închis.
- Afectare hepatică: Nu necesită modificarea dozelor având în vedere excreția renală. Contraindicat în afecțiuni hepatice grave datorită efectului colestatic (1) În caz de afectare hepatică poate crește valoarea unor enzime.
- Afectare renală: Este necesară reducerea dozelor în cazul afectării renale (1). Nu se recomandă în cazurile de afectare moderat severă. (1)
- Retenție urinară și hipertrofie de prostate: precauție
- Hipertensiune: poate cauza și crește tensiunea arterială (1)
- Alăptarea: stimulează lactația; deși concentrația în laptele matern este crescută efectele adverse la sugar nu sunt notabile. (1) Totuși se recomandă a se evita.
- Sarcină: nerecomandat. Traversează bariera feto-placentară.
- Epilepsie: este o bună alegere având un efect proconvulsivant scăzut. Se recomandă cu precauție împreună cu un atiepileptic (1)
- La pacienții cu risc crescut de accident vascular cerebral sau accident vascular recent se va utiliza cu precauție. (6)
- Poate scădea globulele albe.

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri

Interacțiuni grave: Levodopa, Ropirinol și antagoniști dopaminergici utilizați în boala Parkinson; Sultopirid.

Precauții: Preparate ce conțin alcool ; medicamente care prelungesc intervalul QT sau pot induce torsade vârfurilor, antidementive bradicardizante (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Tacrin)

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care pot prelungi intervalul QT sau care pot induce torsade vârfurilor. (6)

Referințe:

1. The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th edition, David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur, 2015
2. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB., 2009, American Psychiatric Publishing

3. Ratomponirina C, Gobaille S, Hodé Y, Kemmel V, Maitre M (Apr 1998). "Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells". *Eur J Pharmacol.* 346 (2–3): 331–7
4. The American Association, Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorder, Compendium, 2006
5. Cambridge textbook of Effective Treatments in Psychiatry, Peter J. Tyrer, Kenneth R. Sylk 2008
6. ANMDM rcp_3774_17.09.03
7. ANMDM pro_3773_17.09.03

TIAPRIDA*

**Nerevizuit*

1. Denumire științifică (1,2,3)

TIAPRIDUM

Formă farmaceutică: cpr. 100Mg (1); fiole 100mg/2ml (2); *în alte țări: soluție buvabilă 5mg/pic, 800 pic într-un flac de 30ml. (3)

2. Clasa de medicamente de care aparține (1)

Neuroleptic (antipsihotic de primă generație) din clasa benzamidelor.

3. Profil farmacologic (4,5)

Antagonist selectiv al receptorilor dopaminergici D2 și D3 în special din sistemul limbic. (4) (5)

4. Farmacocinetică (1,2)

Concentrație plasmatică maximă: la 30min după injecare și la 1 oră de la ingestie. Biodisponibilitatea comprimatului este de 75%. Dacă administrarea se efectuează chiar înaintea mesei, biodisponibilitatea crește cu 20%, iar concentrația plasmatică maximă crește cu 40%. La vârstnici, absorbția este mai lentă.

Nu se leagă de proteinele plasmatice. Într-o mică măsură se leagă de eritrocite.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 2,9 ore la femei și de 3,6 ore la bărbați.

Eliminare nemetabolizat 70% prin urină.

5. Mecanism de acțiune

Blocarea receptorilor dopaminergici duce la reducerea simptomelor pozitive ale psihozei.

6. Indicații principale (1,2,3,8)

Tratamentul de scurtă durată al stărilor de agitație și de agresivitate (în special la pacienții cu alcoolism cronic, la vârstnici și în general la pacienții cu simptome psihotice).

7. Alte indicații (6,7)

Tulburările aflate în relație cu consumul de alcool incluzând delirium, pre-delirium și post-sevraj, dar cu excepția intoxicației acute. (6)

Tratamentul durerii. (7,9)

8. Dozare (1,2,10)

Dozele vor fi crescute treptat și se va menține doza minimă eficientă.

Tratamentul starilor de agitație și agresivitate la alcoolici și vârstnici se face de regulă cu doze de 200mg, maxim 300mg (la vârstnici se începe cu 100mg în două prize și se crește treptat cu 100mg la 2-3 zile). Durata tratamentului este de regulă de 1-2 luni.

În tratamentul durerii doza uzuală este de 200-400mg/zi.

Pre-delirium și delirium în doză de 400-1200mg/zi, injecții la 4-6 ore. Doza maximă: 1800mg/zi.

9. Efecte secundare frecvente (1,2): parkinsonism (tremurătură, hipertonie, hipersalivație), cefalee, vertij, uscăciunea gurii, tulburări sexuale, tulburări ale somnului (insomnie, somnolență)

10. Supradoză (1,2,3)

Rareori letală în supradozarea din monoterapie. În supradozarea monoterapeutică: vărsături, somnolență, sedare până la comă, tulburări ale ritmului cardiac, hipotensiune, agitație, simptome extrapiramidale. Nu are antidot specific.

Poate fi letală în supradozarea combinată cu alcoolii, alte substanțe sau anumite medicamente.

- În caz simptome extrapiramidale severe se va administra un antiparkinsonian anticolinergic central.
 - Atenționare: sindromul neuroleptic care nu este direct proporțional cu doza.
 - Dializa este inefficientă pentru că medicamentul nu dializează
 - Se vor monitoriza funcțiile vitale în special cordul (interval QT, aritmia ventriculară, torsada vârfurilor).

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut (1,2,3)

Contraindicații: tumori dependente de prolactină: cancer de sân, adenom hipofizar; feocromocitom; alergie la substanță.

Se recomandă a nu fi utilizat în intoxicația alcoolică.

Traversează bariera hematoencefalică și placentară fără să se acumuleze la făt. Nu generează malformații. Se poate folosi în sarcină dacă este imperativ necesar. Nou-născuții din mame care au urmat tratament cu Tiaprid au nevoie de supraveghere neurologică dacă medicamentul a fost utilizat în doze mari sau la sfârșitul sarcinii.

Se regăsește în laptele matern în concentrație mai mare decât în plasmă. Nu se va alăpta sub tratament.

Deși nu se metabolizează în ficat, se recomandă precauție în caz de afectare severă.

Întrucât se elimină nemodificat prin urină, necesită ajustarea dozelor în caz de afectare renală.

Nu se folosește la pacienții cu boală Parkinson,

Se utilizează cu precauție în epilepsie, QT prelungit, afecțiune cardiacă gravă la vârstnici, accident vascular, afectare renală.

Orice infecție inexplicabilă sau febră apărută în cursul tratamentului necesită efectuarea unei leucograme.

12. Interacțiuni medicamentoase (1,2)

Contraindicații în asociere cu: levodopa și alte medicamente dopaminergice (amantadină, bromcriptină, ropinirol, apomorfina, cabergolină, entacaponă, lisuridă, pramipexol, quinagolidă, piribedil, pergolidă), citalopram, escitalopram, hidroxizin, domperidon, piperazine, sultopirid (risc crescut de aritmie ventriculară, torsadă).

Nerecomandat în asociere cu: metadona, alcool, medicamente care pot produce torsada vârfurilor precum sultopirid, medicamente care prelungesc intervalul QT sau sunt folosite în tulburări de ritm (chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilid).

Precauție în asociere cu hipokaliemiante, bradicardizante, antihipertensive față de hipotensiunea ortostatică, alte neuroleptice față de scăderea vigilenței prin sumarea efectului.

Referințe:

1. ANMDM, PRO_7570_28.04.15
2. ANMDM pro_5665_08.09.05
3. Vidal, 16 Janvier 2018, Cip : 3400931742494, Cip : 3400931742494, Cip : 3400934611094
4. Scatton, B; Cohen, C; Perrault, G; Oblin, A; Claustre, Y; Schoemaker, H; Sanger, DJ; Rouquier, L; Porsolt, R (January 2001). "The preclinical pharmacologic profile of tiapride". European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 16 Suppl 1: 29s-34s
5. Roger M et al, L'Encephale, 1998, XXIV, 462-8
6. C. Constanzo and H. Fisher, Use of Tiapride in the treatment of Delirium Tremens, Catedra y Clinica, 2C, 1981, 3-13
7. PubMed; Prescribing tiapridal for headache and other painful conditions; Cassan P. 1978 May;54(13-16):571-4; PMID: 211605
8. G. K Show et al. Tiapride in the long-term of management of alcoholics or depressive temperament, British Journal of Psychiatry, 1987, 150,164-168
9. Cassan P, Prescribing tiapridal for headache and other painful conditions, 1978 May;54(13-16):571-4, MEDLINE, PMID: 211605

10. Peters, DH; Faulds, D (June 1994). "Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome". Drugs. 47 (6): 1010–32.

FLUPENTIXOLUM: – renunțarea la protocol, pentru prescriere conform RCP
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_7443_20.12.06.pdf

ZUCLOPENTHIXOLUM: - renunțarea la protocol, pentru prescriere conform RCP
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_1843_30.07.09.pdf
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_1844_30.07.09.pdf
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_1845_30.07.09.pdf
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_1846_30.07.09.pdf

SERTINDOL: - renunțarea la protocol, pentru prescriere conform RCP
https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_7721_28.05.15.pdf

Anexa la "Antipsihotice propunere protocoale 07.05.2018"

În atenția Boardului ARPP și a Comisiei MS, următoarea propunere:

Antipsihoticele – formele farmaceutice cu administrare orală, cu excepția Clozapinei, să primească adăugarea unei INDICAȚII DE CLASĂ și anume "Schizofrenia și alte psihoze" cu includerea:

1) F20 Schizofrenia, F22 Tulburări delirante persistente, F23 Tulburări psihotice acute și tranzitorii, F24 Tulburarea delirantă indusă, F25 Tulburări schizo-afective, F28 Alte tulburări psihotice neorganice, F29 Psihoza neorganică fără precizare.

2) Tulburarea psihotică indusă de substanțe sau medicamente, Tulburarea psihotică datorată unei afecțiuni medicale (F06.2, F06.0) – cu precauțiile și contraindicațiile date de etiologie.