

Część 3. Wskazówki Royal College of Psychiatrists dotyczące stosowania długodziałających leków przeciwpsychotycznych

Szanowni Państwo,

W związku z epidemią zakażeń SARS-CoV-2, **Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP)** publikuje na stronie www.psychiatria.org.pl dokumenty zawierające informacje i zalecenia dla przedstawicieli zawodów medycznych.

Niektóre z dokumentów pochodzą od zagranicznych towarzystw naukowych, których doświadczenia wyprzedzają doświadczenia polskie lub odnoszą się do szczególnie ważnych problemów klinicznych.

Zgodnie z intencją PTP, opracowania pochodzące od zagranicznych towarzystw naukowych powinny mieć charakter pomocniczy. Nie wszystkie zalecenia pochodzące z zewnątrz można przenieść na grunt polskiej praktyki klinicznej. Szczególnej uwagi wymaga stosowanie leków psychotropowych i nie-psychotropowych, dla których przyjęte schematy dawkowania, zapisy rejestracyjne i/lub wskazania refundacyjne mogą różnić się między krajami.

Na następnych stronach prezentujemy zalecenia opracowane przez **Royal College of Psychiatrists**, które mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji klinicznych.

Spis treści:

s. 2 **ZASADY OGÓLNE** DOTYCZĄCE DEPOT/LAI
ZASADY SZCZEGÓŁOWE: ZARZĄDZANIE
DŁUGO DZIAŁAJĄCYMI LEKAMI PRZECIWPSYCHO-
TYCZNYMI PODCZAS COVID-19

s. 3 ZWIĘKSZENIE ODSTĘPÓW POMIĘDZY INIEKCJAMI
LEKÓW DEPOT.

s. 4 **ZMIANA** Z DŁUGO DZIAŁAJĄCEGO RISPERIDONU
NA PALIPERIDON

s. 5 **ZMIANA** Z COMIESIĘCZNEGO ZASTRZYKU
PALIPERIDONU (XEPLION®) NA WSTRZYKNIĘCIE
PALIPERIDONU (TREVICTA®) CO TRZY MIESIĄCE

ZMIANA Z DEPOTU NA DOUSTNY LEK
PRZECIWPSYCHOTYCZNY

s. 6 **JAK ZMIENIĆ** LEK PRZECIWPSYCHOTYCZNY
O PRZEDŁUŻONYM DZIAŁANIU NA RÓWNOWAŻ-
NĄ Dawkę DOUSTNĄ

s. 7 **RÓWNOWAŻNE DAWKI** LEKÓW
PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH (IM SZERSZY ZAKRES
TYM MNIEJ PEWNOŚCI)

s. 8 **CO ROBIĆ W PRZYPADKU ZAMKNIĘCIA
PORADNI (GABINETU ZABIEGOWEGO)
PODAJĄCEGO LEKI O PRZEDŁUŻONYM
DZIAŁANIU**

MONITOROWANIE ZMIAN W LECZENIU

**PODAWANIE DŁUGO DZIAŁAJĄCYCH LEKÓW
PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH** O PRZEDŁUŻONYM
DZIAŁANIU PACJENTOM IZOLOWANYM
LUB Z PODEJRZENIEM COVID-19

s. 9 **ANEKS: SCHEMAT DAWKOWANIA** OLANZAPINY
W POSTACI DOUSTNEJ I PRODUKTU ZYPADHERA

ZASADY OGÓLNE DOTYCZĄCE DEPOT/LAI

(www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services/providing-medication dostęp 4.4.2020)

- Jeżeli pacjent, który ma się zgłosić na iniekcję leku depot/LAI, opisuje objawy COVID-19 należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym i rozważyć alternatywny krótkoterminowy plan leczenia. Plan może polegać na przykład na: odroczeniu terminu iniekcji o 2 tygodnie (jeżeli stan psychiczny pacjenta jest dobry a ryzyko gwałtownego pogorszenia niskie) lub przestawieniu pacjenta na lek w formie doustnej (z zachowaniem ekwiwalentnej dawki – **ZASADY SZCZEGÓŁOWE**)
- W przypadku podjęcia decyzji o odroczeniu wykonania depot/LAI należy się upewnić, że ustalono i udokumentowano plan oceny ryzyka i monitorowania stanu psychicznego i somatycznego pacjenta, w tym ustalono kiedy nastąpi termin kolejnej oceny pacjenta i zaplanowano nowy termin iniekcji depot/LAI
- **Jeżeli pacjent, który ma zaplanowaną iniekcję leku depot/LAI, opisuje objawy COVID-19 i należy u niego bezwzględnie wykonać iniekcję to przy zabiegu należy ściśle stosować się do wszystkich obowiązujących procedur (pełne zabezpieczenie w środki ochrony osobistej i zachowanie procedur sanitarnych związanych z COVID-19)**
- W każdym wypadku należy się upewnić, że jasny plan postępowania dotyczący oceny ryzyka, monitorowania stanu psychicznego i somatycznego pacjenta, został ustalony z pacjentem/opiekunem, koordynatorem opieki i lekarzem odpowiedzialnym za leczenie pacjenta (lub ich zastępcami). (W razie potrzeby należy się również upewnić, że koledzy w podstawowej opiece zdrowotnej zostali poinformowani o ewentualnych zmianach w prowadzonym leczeniu farmakologicznym).

ZASADY SZCZEGÓŁOWE: ZARZĄDZANIE DŁUGO DZIAŁAJĄCYMI LEKAMI PRZECIWPSYCHOTYCZNYMI PODCZAS COVID-19

(Zasady opracowane przez Nicola Greenhalgh, MHS, wersja 1.1, marzec 2020 www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services/providing-medication dostęp 4.4.2020)

Długo działające leki przeciwpsychotyczne (depoty) są powszechnie stosowane zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych i wielokrotnie wykazano, że poprawiają współpracę w leczeniu i zmniejszają odsetek nawrotów prowadząc do mniejszej liczby ponownych przyjęć do szpitala.

W celu otrzymania iniekcji depot pacjenci albo uczęszczają do poradni, albo otrzymują je we własnych domach. Depoty są zwykle podawane w odstępach od tygodnia do miesiąca. W NELFT¹ większość personelu podającego leki depot to pielęgniarki z lokalnych zespołów do spraw zdrowia psychicznego. Niewielka liczba pacjentów może mieć podawane depot za pośrednictwem swojego lekarza rodzinnego.

1. NELFT NHS Foundation Trust provides a range of community health and mental health services across the north east London Boroughs of Barking and Dagenham, Havering, Redbridge and Waltham Forest, Essex and Kent and Medway and Barnet

MOŻLIWOŚCI POPRAWY wydajności poradni (gabinetów zabiegowych) podających leki o przedłużonym działaniu

Przewidując ograniczenia w funkcjonowaniu poradni i gabinetów zabiegowych należy rozważyć opcje, które mogą zmniejszyć ilość wykonywanych iniekcji leków depot/LAI. Można tego dokonać poprzez zwiększenie odstępów pomiędzy iniekcjami leków depot.

Zwiększenie odstępów pomiędzy iniekcjami leków depot.

Lek o przedłużonym działaniu	Okres półtrwania leku depot	Maksymalny odstęp pomiędzy iniekcjami	Maksymalna dawka na iniekcję	Potencjalne możliwości
Flupentiksol	3-7 dni	4 tygodnie	400mg	Dla pacjentów o częstszym dawkowaniu można rozważyć wydłużenie przerwy między dawkami oraz dopasowanie wysokości dawki
Haloperidol	3-4 tygodnie	4 tygodnie	300mg	Dla pacjentów o częstszym dawkowaniu można rozważyć wydłużenie przerwy między dawkami oraz dopasowanie wysokości dawki
Zuklopentiksol	7 dni	4 tygodnie	600mg	Dla pacjentów o częstszym dawkowaniu można rozważyć wydłużenie przerwy między dawkami oraz dopasowanie wysokości dawki
Aripiprazol	4-7 tygodni	miesiąc	400mg	Aripiprazol można podawać stabilnym pacjentom w odstępach do 6 tygodni, ze względu na długi czas $t_{1/2}$ wydłużenie powinno mieć minimalny wpływ (na stan psychiczny pacjenta)
Paliperidon (Xeplion®)	4-7 tygodni	miesiąc	150mg	Można podawać w odstępie co 6 tygodni w tej samej dawce u stabilnych pacjentów, a ze względu na długi czas $t_{1/2}$ wydłużenie powinno mieć minimalny wpływ (na stan psychiczny pacjenta). Można rozważyć Paliperidone podawany co 3 miesiące (Trevicta®) jako alternatywę dla pacjentów, którzy są stabilni i brali paliperidon przez 6 miesięcy
Risperidone	3-4 tygodnie	2 tygodnie	50mg	Rozważyć jako alternatywę paliperidon

* Okres półtrwania leku o przedłużonym działaniu określa, jak długo lek o przedłużonym działaniu pozostanie w organizmie, jeśli zostanie opóźniony lub wstrzymany. Im dłuższy okres półtrwania, tym dłużej lek o przedłużonym działaniu pozostanie w organizmie po odstawieniu go.

** Olanzapina (Zypadhera) – patrz aneks

Zwykle przed przejściem na zastrzyki z Paliperidonu co miesiąc lub co trzy miesiące, wymagane jest za-
twierdzenie formularza inicjującego, jednak nie trzeba ich wypełniać.

Przykłady, w których można rozważyć zmiany częstotliwości podawania leku o przedłużonym działaniu:

- Pacjent ma zuklopentiksol 300 mg tygodniowo, rozważ 600 mg co dwa tygodnie
- Pacjent przyjmuje haloperidol 100 mg co 2 tygodnie, rozważ 200 mg co 4 tygodnie

Przykłady, w których zmiany częstotliwości podawania depot mogą być nieodpowiednie:

- Pacjent przyjmuje zuklopentiksol 400 mg tygodniowo, równoważna dawka 800 mg co 2 tygodnie jest wyższa niż maksymalna dopuszczalna dawka dla pojedynczego zastrzyku (wymaga decyzji o zastosowaniu poza zarejestrowanym zakresem dawkowania)
- Pacjenci, których stan zaczyna się pogarszać w czasie, kiedy należy podać kolejną dawkę leku o przedłużonym działaniu, w takim wypadku jednorazowe podanie większej dawki i zwiększenie odstępu między iniekcjami może pogłębić ten problem.
- Pacjent próbował wcześniej wyższych dawek, ale prowadziło to do działań niepożądanych

Chociaż powyższe zmiany są zwykle dobrze tolerowane, ważne jest, aby po dokonaniu zmiany zbadać pacjenta i upewnić się, że toleruje on taką zmianę. Można to zrobić przez telefon.

ZMIANA Z DŁUGO DZIAŁAJĄCEGO RISPERIDONU NA PALIPERIDON

Uwaga: Pacjentów z GFR mniejszym niż 50 ml/min nie należy przestawiać na paliperidon

Przy zmianie leczenia pacjenta z długodziałającego zastrzyku risperidonu na paliperidon, należy rozpocząć leczenie paliperidonem w terminie kolejnego zaplanowanego zastrzyku. Następnie należy kontynuować podawanie paliperidonu w odstępach miesięcznych. Nie jest w tym wypadku wymagany tygodniowy schemat dawkowania początkowego obejmujący zastrzyki domięśniowe (odpowiednio 1. i 8. dzień). Pacjenci uprzednio ustabilizowani na różnych dawkach długo działającego risperidonu mogą osiągnąć podobną ekspozycję na paliperidon w stanie stacjonarnym podczas leczenia podtrzymującego dawkami miesięcznymi paliperidonu zgodnie z następującymi zasadami:

Dawki Risperidonu Consta i Xeplionu, konieczne do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperidon w stanie stacjonarnym

Poprzednie dawki risperidonu LAI	Iniekcja paliperidonu
25 mg co dwa tygodnie	50 mg do miesiąc
37,5 mg co dwa tygodnie	75 mg do miesiąc
50 mg co dwa tygodnie	100 mg do miesiąc

ZMIANA Z COMIESIĘCZNEGO ZASTRZYKU PALIPERIDONU (XEPLION®) NA WSTRZYKNIĘCIE PALIPERIDONU (TREVICTA®) CO TRZY MIESIĄCE

Pacjenci, którzy przez co najmniej 6 miesięcy byli leczeni paliperidonem w iniekcjach co miesiąc i nie wymagają zmiany dawkowania, mogą przejść na wstrzyknięcie paliperidonu (Trevicta) raz na trzy miesiące. Stosowanie Trevicta® należy rozpocząć w miejsce kolejnej zaplanowanej dawki 1-miesięcznego palmitynianu paliperydonu do wstrzykiwań (± 7 dni). Dawka Trevicta® powinna bazować na poprzedniej 1-miesięcznej dawce paliperydonu przy użyciu przelicznika 3,5-krotnie większej dawki, jak w poniższej tabeli.

Dawki TREVICTA dla pacjentów adekwatnie leczonych iniekcjami palmitynianu paliperydonu podawanym co miesiąc

Jeśli ostatnia dawka 1-miesięcznego palmitynianu paliperydonu do wstrzykiwań wynosi	Rozpocznij stosowanie TREVICTA dawką
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

ZMIANA Z DEPOTU NA DOUSTNY LEK PRZECIWPSTYCHOTYCZNY

W niektórych przypadkach można rozważyć przejście pacjenta z leku przeciwpsychotycznego o przedłużonym działaniu na lek podawany doustnie w ekwiwalentnej dawce. Jednakże ważne jest, aby należycie rozważyć, jakie jest ryzyko związane z brakiem zażywania leku w formie doustnej przez pacjenta:

Ryzyko związane z przejściem od leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu na leki doustne:

- Nawrót lub destabilizacja, jeśli dawka doustnego leku będzie zbyt mała lub jeśli pacjent nie będzie przestrzegał zaleconego dawkowania leku doustnego.
- Zaostrzenie stanu z powodu stresu i niepokoju spowodowanego zmianą
- Potencjalne błędy w dawkowaniu leków podczas zmiany
- Trudności w ustaleniu równoważnych dawek, konieczność częstego kontaktu w okresie dostosowania dawki.
- Połączone działania niepożądane leku w okresie wprowadzania zmiany lub działania niepożądane ze względu na zbyt dużą przeliczeniową dawkę doustną

Przed ustaleniem, czy przejście z leku o przedłużonym działaniu na doustny lek antypsychotyczny jest właściwe, należy wziąć pod uwagę powyższe czynniki i ryzyko u poszczególnych pacjentów.

JAK ZMIENIĆ LEK PRZECIWPSTYCHOTYCZNY O PRZEDŁUŻONYM DZIAŁANIU NA RÓWNOWAŻNĄ Dawkę DOUSTNĄ

Lek o przedłużonym działaniu	Częstotliwość podawania	Jak przejść na doustny
Fupentiksol lub Zuklopentiksol	Raz na tydzień, Raz na 2 tygodnie	Odstaw lek o przedłużonym działaniu. Zaczynaj podawanie leku doustnego od dnia w którym wypadła iniekcja depot. Stosuj dawkę 50% ekwiwalentu przez tydzień, a potem pełną ekwiwalentną dawkę.
	Raz na 4 tygodnie	Odstaw lek o przedłużonym działaniu. Zaczynaj podawanie leku doustnego od dnia w którym wypadła iniekcja depot. Stosuj od początku pełną ekwiwalentną dawkę.
Haloperidol	Raz na 2 tygodnie	Odstaw lek o przedłużonym działaniu. Zaczynaj podawanie leku doustnego od dnia w którym wypadła iniekcja depot. Stosuj przez tydzień dawkę na poziomie 25%, potem przez dwa tygodnie 50%, a następnie pełną ekwiwalentną dawkę.
	Raz na 4 tygodnie	Odstaw lek o przedłużonym działaniu. Zaczynaj podawanie leku doustnego od dnia w którym wypadła iniekcja depot przez tydzień na poziomie 50%, a następnie pełną ekwiwalentną dawkę.
Aripiprazol	Raz na miesiąc	Odstaw lek o przedłużonym działaniu. Zaczynaj podawanie leku doustnego od dnia kiedy miałeś podać lek o przedłużonym działaniu. Podaj lek doustnie w dawce 5-10 mg dziennie przez siedem dni, następnie w razie potrzeby można zwiększyć dawkę.
Risperidon	Raz na 2 tygodnie	Odstaw lek o przedłużonym działaniu, poziom leku będzie się utrzymywał jeszcze do około 6 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu. Rozpocznij podawanie doustnego risperidonu w dawce 1-2 mg i zwiększaj co tydzień, aż do osiągnięcia dawki ekwiwalentnej.
Paliperidon	Raz na miesiąc	Odstaw lek o przedłużonym działaniu. Zaczynaj podawanie doustnego risperidone 1-2 mg dziennie, ale powoli zwiększaj dawkowanie, bo lek o przedłużonym działaniu długo pozostaje w organizmie

Na podstawie: *Psychotropic Drug Directory 2018*

RÓWNOWAŻNE DAWKI LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH (IM SZERSZY ZAKRES TYM MNIEJ PEWNOŚCI)

Poniższa tabela podaje przykłady równoważnych dawek doustnych odpowiadających lekom o przedłużonym działaniu dla leków przeciwpsychotycznych dostępnych w formie depot. Należy pamiętać, że dla każdego leku przeciwpsychotycznego w piśmiennictwie opisano różne dawki ekwiwalentne. Szerszy zakres dawkowania wskazuje, że istnieje mniej pewności co do równoważnych dawek, dlatego należy zachować większą ostrożność i ściśle monitorować stan pacjenta.

Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacji gdy obliczamy ekwiwalent kierując się górną lub dolną granicą zakresu dawkowania.

Przed podjęciem decyzji o zmianie z depot na lek doustny w równoważnej dawce, w przypadku każdego pacjenta należy indywidualnie rozważyć taką decyzję. Należy wziąć pod uwagę wszelkie działania niepożądane, stan somatyczny, inne leki stosowane u pacjenta i ryzyko pogorszenia stanu psychicznego pacjenta.

Ekwiwalenty dawek leków w formie doustnej i formie o przedłużonym działaniu

Lek przeciwpsychotyczny	Dzienna dawka leku doustnego	Zakres dzienny	Dawka leku o przedłużonym działaniu	Zakres
Flupentiksol	2,5 mg	2-3 mg	10 mg na tydzień	8-20 mg na tydzień
Haloperidol	2,5 mg	1-5 mg	15 mg na tydzień	2-25 mg na tydzień
Zuklopentiksol	25 mg	25-60 mg	100 mg na tydzień	40-100 mg na tydzień
Aripiprazol	15 mg	10-20 mg	400 mg na miesiąc	
Risperidon	2 mg	0,5-3 mg	25 mg na dwa tygodnie	
Paliperidon	2 mg	0,5-3 mg	50 mg na miesiąc	

Na podstawie: *Psychotropic Drug Directory 2018, The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry wydanie 13*

CO ROBIĆ W PRZYPADKU ZAMKNIĘCIA PORADNI (GABINETU ZABIEGOWEGO) PODAJĄCEGO LEKI O PRZEDŁUŻONYM DZIAŁANIU

W przypadku, gdy poradnia w której wykonywano leki o przedłużonym działaniu przestaje działać, zespół powinien zapewnić pacjentom możliwość udania się do innych poradni, gabinetów zabiegowych lub sam powinien się udać do domu pacjenta w celu podania iniekcji leku o przedłużonym działaniu.

MONITOROWANIE ZMIAN W LECZENIU

W przypadku zmian leczenia u pacjentów, należy ich zbadać najpóźniej w ciągu tygodnia od dokonania zmiany celem monitorowania bezpieczeństwa i stwierdzenia czy nie wystąpiły jakieś problemy. Dalsza ocena stanu pacjenta powinna być przeprowadzana co tydzień w okresie miareczkowania leków doustnych oraz w terminie w którym przypadała kolejna iniekcja depot. Pacjentom należy również doradzić, aby skontaktowali się z zespołem, jeśli pojawiają się jakiegokolwiek problemy pomiędzy badaniami.

Pacjentów należy badać pod kątem wszelkich niepożądanych efektów, pojawiających się objawów zwiastunowych nawrotu, oraz problemów, jakie mogą mieć przy stosowaniu nowego schematu leczenia (szczególnie w przypadku zmiany na leki doustne). W tym okresie może być konieczne dostosowanie dawek.

W razie potrzeby monitorowanie i wywiad można przeprowadzić telefonicznie.

PODAWANIE DŁUGO DZIAŁAJĄCYCH LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH O PRZEDŁUŻONYM DZIAŁANIU PACJENTOM IZOLOWANYM LUB Z PODEJRZENIEM COVID-19

Jeśli pacjent jest izolowany lub zarażony COVID-19, personel może podać lek o przedłużonym działaniu w domu pacjenta przy użyciu pełnego wyposażenia ochrony osobistej zgodnie z obowiązującymi zasadami kontroli zakażeń (NHS Foundation Trust). Ze względu na charakter działania leków antypsychotycznych o przedłużonym działaniu w niektórych przypadkach może zostać podjęta decyzja kliniczna o opóźnieniu wykonania iniekcji leku, szczególnie jeśli pacjent jest w złym stanie somatycznym. W przypadku ominięcia dawki lub opóźnienia podania pacjentowi personel apteki może pomóc w udzieleniu porady na temat zasad kontynuacji brania leku o przedłużonym działaniu.

ANEKS

UWAGA, prezentowane zalecenia College of Psychiatrists, nie obejmują stosowania dostępnego w Polsce preparatu olanzapiny o przedłużonym działaniu. Zgodnie z CHPL zalecany **SCHEMAT DAWKOWANIA OLANZAPINY W POSTACI DOUSTNEJ I PRODUKTU ZYPADHERA** wygląda następująco:

Docelowa dawka olanzapiny w postaci doustnej	Zalecana dawka początkowa produktu ZYPADHERA	Dawka podtrzymująca po 2 miesiącach leczenia produktem ZYPADHERA
10 mg/dobę	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie	150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie
15 mg/dobę	300 mg co 2 tygodnie	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie
20 mg/dobę	300 mg co 2 tygodnie	300 mg co 2 tygodnie

W charakterystyce produktu leku ZYPADHERA nie zawarto wytycznych postępowania w przypadku pominięcia dawki leku. Średni czas $T_{1/2}$ eliminacji olanzapiny to około 30 dni. W przypadku pacjentów, u których leczenie jest prowadzone przez ponad 3 miesiące i u których w tym czasie regularnie wykonywano iniekcje leku można przyjąć, że istotny klinicznie poziom olanzapiny w surowicy powinien utrzymywać się przez kolejne 8-12 tygodni od ostatniej iniekcji leku. W wyjątkowych sytuacjach, u stabilnych pacjentów można rozważyć odsunięcie w czasie kolejnej iniekcji olanzapiny z iniekcji co 4 tygodnie na iniekcje co 6-8 tygodni. U takich chorych w zależności od stanu klinicznego należy rozważyć wprowadzenie suplementacji doustnej olanzapiną, całkowita dawka leku nie powinna przekraczać dawki określonej w CHPL.