

Analiza efektywności klinicznej dekanonianu haloperydolu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Spis treści

1	Spis treści	2
2	Indeks skrótów	5
3	Abstrakt	7
4	Cel opracowania	11
5	Metodyka	12
5.1	<b>Źródła danych</b>	12
5.2	<b>Etapy selekcji badań</b>	13
5.3	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia badań</b>	13
5.4	<b>Wyszukiwanie badań nieopublikowanych</b>	17
5.5	<b>Ekstrakcja danych</b>	17
5.6	<b>Ocena wiarygodności</b>	17
5.7	<b>Metody analizy i syntezy danych</b>	17
5.8	<b>Analiza statystyczna</b>	17
5.9	<b>Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa</b>	18
6	Wyniki przeglądu efektywności klinicznej	19
6.1	<b>Zidentyfikowane badania</b>	19
7	Przegląd opracowań wtórnych	20
8	Analiza główna: ██████████	20
8.1	<b>Wyniki wyszukiwania</b>	20
8.2	<b>Ocena wiarygodności</b>	21
8.3	<b>Populacja</b>	22
8.4	<b>Interwencja</b>	23
8.5	<b>Skuteczność kliniczna</b>	24
8.5.1	Nasilenie choroby w skali CGI	24
8.5.1	Skuteczność leczenia w skali BPRS	26
8.5.2	Ocena depresji w skali MADRS	27
8.6	<b>Bezpieczeństwo kliniczne</b>	27
8.6.1	Zgony	28
8.6.2	Utrata pacjentów z badania	28
8.6.3	Działania niepożądane	29
8.6.4	Kliniczna ocena objawów niepożądanych wg skali UKU	29

8.6.5	Objawy pozapiramidowe w skali SAS	31
8.6.1	Zmiany parametrów laboratoryjnych	31
8.6.1	Stężenie leku w surowicy krwi	31
<b>8.7</b>	<b>Podsumowanie wyników analizy głównej</b>	<b>33</b>
9	Analiza główna: ██████████	
<b>9.1</b>	<b>Wyniki wyszukiwania</b>	<b>35</b>
<b>9.2</b>	<b>Ocena wiarygodności</b>	<b>37</b>
<b>9.3</b>	<b>Populacja</b>	<b>37</b>
<b>9.4</b>	<b>Interwencja</b>	<b>39</b>
<b>9.5</b>	<b>Skuteczność kliniczna</b>	<b>40</b>
9.5.1	Wyższa skuteczność kliniczna	41
9.5.1	Poprawa stanu zdrowia	42
9.5.2	Pogorszenie stanu zdrowia	43
9.5.3	Nawrót choroby	43
9.5.4	Ocena objawów psychopatologicznych wg CPRS	44
<b>9.6</b>	<b>Bezpieczeństwo kliniczne</b>	<b>45</b>
9.6.1	Utrata pacjentów z badania	45
9.6.2	Działania niepożądane	46
<b>9.7</b>	<b>Podsumowanie wyników analizy głównej</b>	<b>48</b>
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	48
<b>10.1</b>	<b>Dane na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego (ChPL)</b>	<b>49</b>
<b>10.2</b>	<b>Dane na temat bezpieczeństwa (FDA)</b>	<b>52</b>
<b>10.3</b>	<b>Dane na temat bezpieczeństwa (EMA)</b>	<b>55</b>
<b>10.4</b>	<b>Dane na temat bezpieczeństwa (URPL)</b>	<b>56</b>
<b>10.5</b>	<b>Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa</b>	<b>60</b>
11	Przegląd opracowań wtórnych	67
12	Wnioski z analizy głównej	69
13	Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa	70
14	Ograniczenia	
15	Dyskusja	72
16	Wkład pracy	75
17	Załączniki	76

<b>17.1</b>	<b>Strategie wyszukiwania</b>	76
<b>17.2</b>	<b>Opis skal uwzględnionych w raporcie</b>	80
<b>17.3</b>	<b>Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach</b>	83
<b>17.4</b>	<b>Formularz ekstrakcji danych</b>	87
18	Lista badań wykluczonych	87
19	Spis tabel	95
20	Referencje	97

## Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTM	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	Krótką Skala Oceny Psychiatrycznej
CGI	Clinical Global Impression	Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego
ChPL	-	Charakterystyka produktu Leczniczego
CI	Confidence interwał	Przedział ufności
CRD	Center for Reviews and Dissemination	-
EMA	European Medicines Agency	Europejska Agencja Leków
FDA	Food and Drug Administration	
█	█	█
█	█	█
HAL-D	Haloperidol decanoate	Dekanonian haloperydolu
ITT	Intention-to-treat	-
i.m.	Intramuscular	Domięśniowo
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Skala Depresji Montgomery-Asberg
mg	-	Miligram
msc	Month	Miesiąc
N	-	Liczba pacjentów
NNT	number needed to treat	-
OR	Odds-ratio	Iloraz szans
PICOS	Population, intervention, comparators, outcomes, study	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PP	Per protocol	Zgodne z protokołem
Pts	Patients	Pacjenci
RB	Relative benefit	Korzyść względna

RCT	Randomized controlled trial	Randomizowane badanie kliniczne
RR	Risk-ratio	Ryzyko względne
tyg.	-	Tygodni
URPL	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
█	████████████████████	████████████████████

## Abstrakt

Celem opracowania jest porównanie efektywności klinicznej dekanonianu haloperydolu (HAL-D) [REDACTED]

Ocenę efektywności klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTM, jak również zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*.

Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku [0].

Do analizy głównej włączano badania randomizowane prowadzone w schemacie grup równoległych oraz w schemacie grup naprzemiennych (*cross over*), których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.





[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Cel opracowania

Celem opracowania jest porównanie efektywności klinicznej dekanonianu haloperydolu z [REDACTED]

[REDACTED] oraz [REDACTED]  
[REDACTED]

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration*, wytycznych AOTM oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań.

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy [REDACTED]

## Metodyka

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTM [0] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [0] oraz w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [0].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie.

## Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie

do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w rozdziale Załączniki [0].

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

MEDLINE (przez PubMed);

EMBASE;

Cochrane Library;

CRD (Center for Reviews and Dissemination) składającą się z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

Rejestry badań klinicznych,

Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych,

Konsultacje z producentem technologii medycznej;

Konsultacje z ekspertem medycznym.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [0] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [0] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

## Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [Tabela 1

## Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Dekanonian haloperydolu stosowany domięśniowo w monoterapii.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>-</p>
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>-</p>



[Redacted]	[Redacted]	-
[Redacted]	[Redacted]	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--	--





## Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (dekanonian haloperydolu) przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

[REDACTED]

## Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

## Ocena wiarygodności

Ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych została oceniona w skali JADAD [0].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (*ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [0].

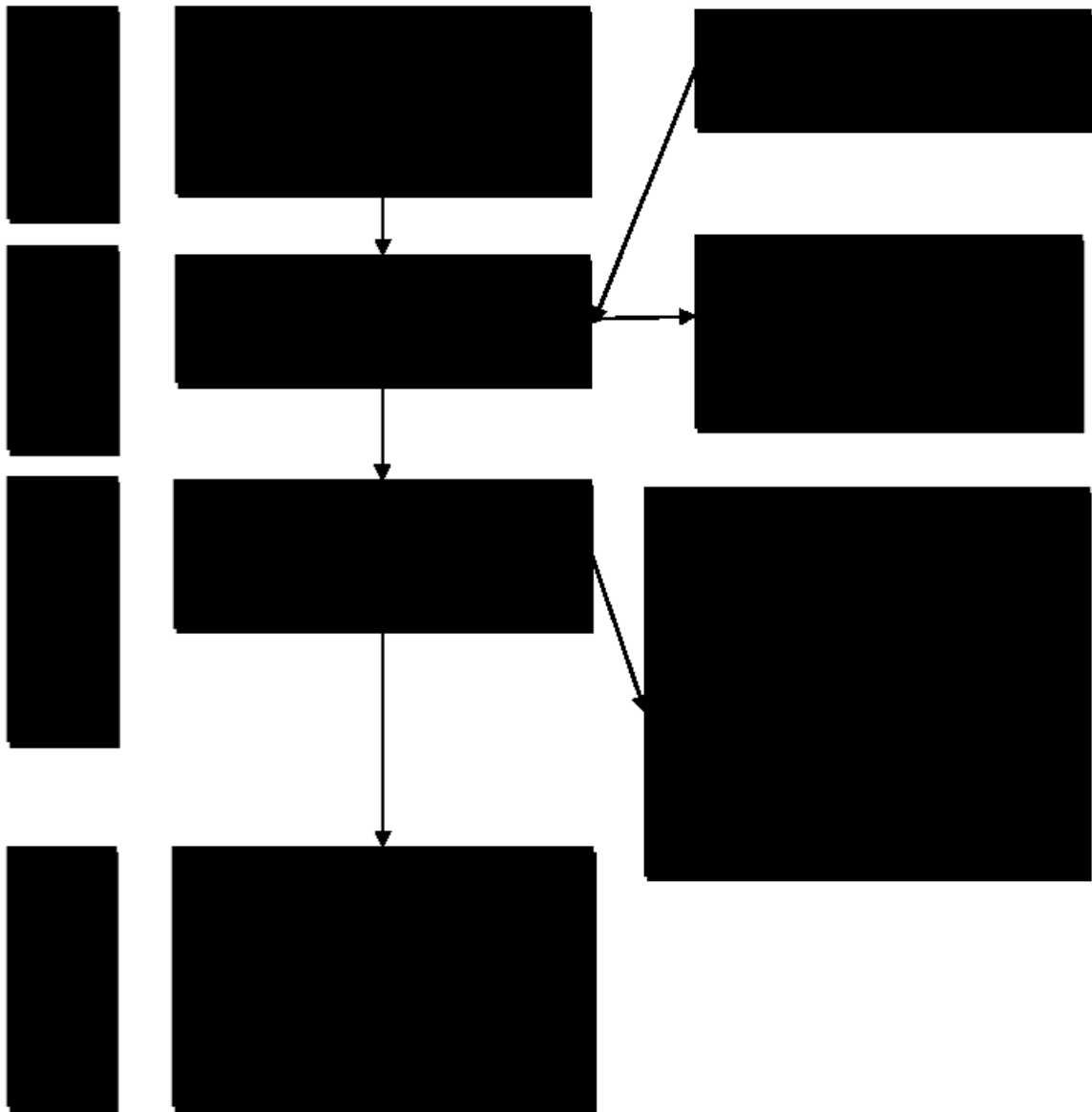
## Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Analiza główna: HAL-D vs [REDACTED]

#### Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania publikacji odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem (podtyp IIA), spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy [REDACTED]

W badaniu bezpośrednio porównano efektywność kliniczną dekanonianu haloperydolu z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

		[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

### Ocena wiarygodności

Analiza wiarygodności danych została przeprowadzona przy pomocy skali JADAD.

Tabela 3 Ocena wiarygodności w skali JADAD – [REDACTED]

Kryteria	[REDACTED]
----------	------------

Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	tak
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	nie
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	tak
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	tak
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	tak
Suma	4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Szczegółową charakterystykę populacji z poszczególnych badań zamieszczono

w tabeli poniżej.

Tabela 5 Charakterystyka populacji włączonej do analizy [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacji. Poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w próbie klinicznej [REDACTED]

**Tabela 7 Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie [REDACTED]**

Punkt końcowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Nasilenie choroby w skali CGI	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Skuteczność leczenia w skali BPRS	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Ocena depresji w skali MADRS	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]

### Nasilenie choroby w skali CGI

Skala CGI (*Clinical Global Impression*) tzw. Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego ma na celu ocenę stopnia ciężkości choroby pacjenta w danym momencie. Jest to skala 7-punktowa, w której wartość liczbowa 1 oznacza brak choroby, natomiast wartość 7 oznacza stan skrajnej choroby.





### Skuteczność leczenia w skali BPRS

Szczegółowe informacje dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Skala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) ma na celu ocenę nasilenia ciężkości objawów psychopatologicznych.

Skala składa się z 24 różnych objawów psychopatologicznych m.in. takich jak podejrzliwość, niepokój, napięcie, halucynacje, dezorientacja, ocenianych w 7 stopniowym nasileniu. Wartość 1 oznacza brak objawów, natomiast 7 oznacza objaw choroby występujący w ekstremalnie ciężkiej postaci (*extremely severe*).

Tabela 10 Wyniki skuteczności klinicznej - ocena skuteczności leczenia w skali BPRS po 36 tyg. leczenia; HAL-D vs ██████████

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB*/RR** (95% CI)	GRADE
	██████████					
Skuteczność leczenia w skali BPRS [0, 0]	██████	██████	█	██████	██████	██████
	██████		█	██████		
	██████████					
	██████	██████	█	██████	██████	██████
	██████		█	██████		
	██████████					
	██████	██████	█	██████	██████	██████
	██████		█	██████		

### Ocena depresji w skali MADRS

Skala do oceny depresji Montgomery – Asberg (MADRS) składa się z 10 obszarów (smutek obserwowany przez badającego, zgłaszane przez pacjenta uczucie smutku, poczucie napięcia wewnętrznego, skrócenie snu, zmniejszenie apetytu, trudności z koncentracją, znużenie (męczliwość), niemożność przeżywania uczuć, pesymistyczne myśli oraz myśli samobójcze).

Każdy z obszarów oceniany jest w skali od 0 do 6 punktów.

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono poniżej.

**Tabela 11 Wyniki skuteczności klinicznej - ocena depresji w skali MADRS po 36 tyg. leczenia; HAL-D vs [REDACTED]**

Punkt końcowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Ocena depresji w skali MADRS [0]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Bezpieczeństwo kliniczne

Analizę bezpieczeństwa ocenianych opcji terapeutycznych [REDACTED] przeprowadzono w oparciu o wyniki statystycznej agregacji danych dla następujących punktów końcowych:

Zgony;

Rezygnacja z leczenia;

Działania niepożądane;

Kliniczna ocena objawów niepożądanych wg skali UKU.

## Zgony

Analizę częstości występowania zgonów przeprowadzono na podstawie liczby i odsetka pacjentów.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 12 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–zgony po 36 tyg. leczenia; HAL-D vs**

Badanie	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE

## Utrata pacjentów z badania

Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia utraty pacjentów z badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 13 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–utrata pacjentów z badania po 36 tyg. terapii; HAL-D**

Badanie	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	GRADE

### Działania niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące częstości oraz rodzaju działań niepożądanych zestawiono w tabeli.

**Tabela 14 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–działania niepożądane po 36 tyg. leczenia; HAL-D**

Działania niepożądane						
Brak/łagodne działania niepożądane						
Późna dyskineza*						
Dystonia						

### Kliniczna ocena objawów niepożądanych wg skali UKU

Skala UKU (*Udvalg for Kliniske Undersøgelser*) [0] ma na celu ocenę wpływu działań niepożądanych na codzienne funkcjonowanie pacjentów.

Skala UKU ocenia bezpieczeństwo opcji terapeutycznych z uwzględnieniem:

Zaburzeń psychicznych (np. senność/sedacja, depresja, trudności z koncentracją);

Zaburzeń ze strony CNS (np. dystonia, drżenie, akatyzja);



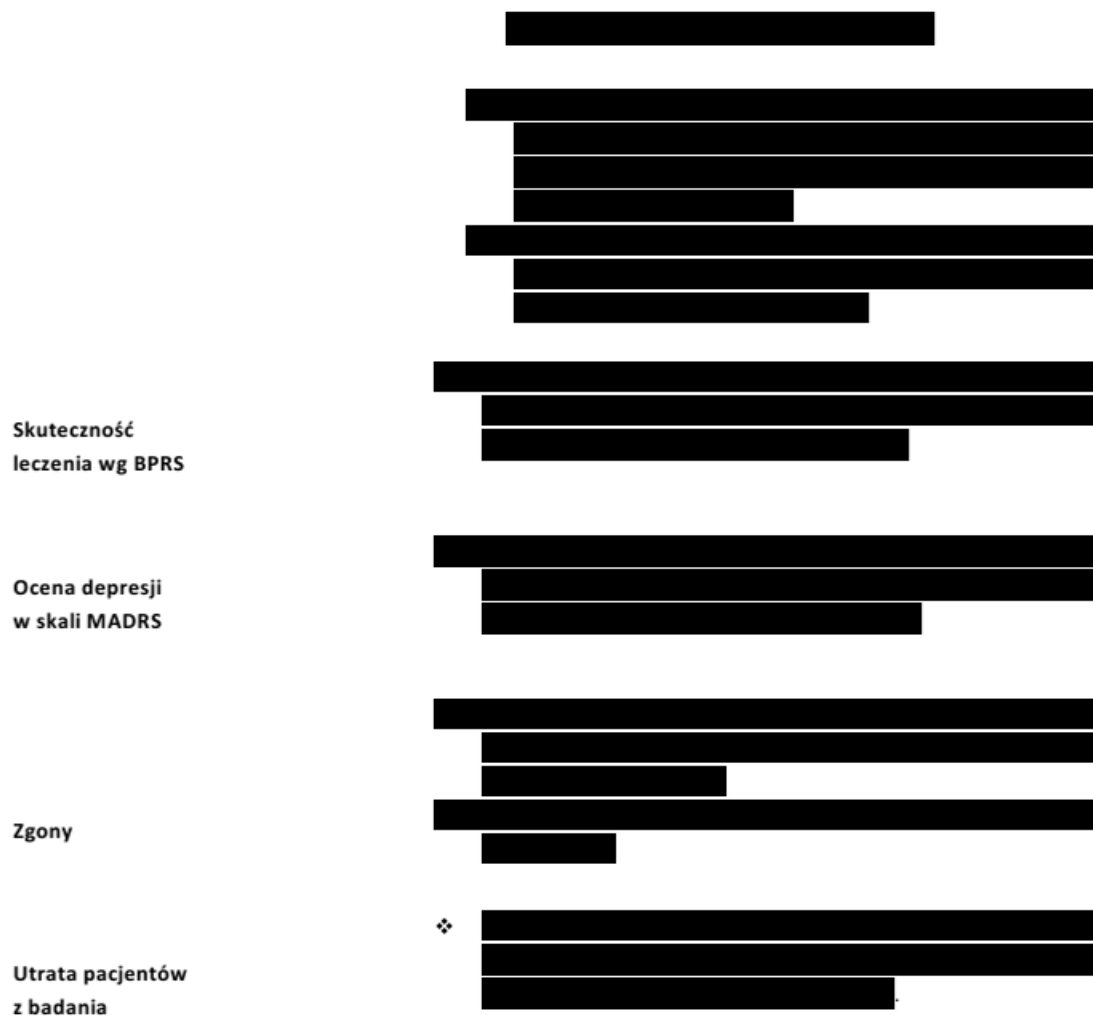


Tabela 18 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego - stężenie leku w surowicy krwi; HAL-D

Punkt końcowy		
Stężenie leku w surowicy krwi		



## Podsumowanie wyników analizy głównej



Kliniczna ocena  
objawów  
niepożądanych  
wg UKU

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Objawy  
pozapiramidowe  
wg SAS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zmiany  
parametrów  
laboratoryjnych

❖ [REDACTED]

[REDACTED]

Stężenie leku  
w surowicy krwi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Działania  
niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]

## Ocena wiarygodności

Analiza wiarygodności danych została przeprowadzona przy pomocy skali JADAD.

Tabela 20 Ocena wiarygodności w skali JADAD – ██████████

Kryteria	██████████
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	tak
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	tak
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	tak
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	nie
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	tak
Suma	4

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania.

██████████	██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

Szczegółową charakterystykę populacji z poszczególnych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Charakterystyka populacji włączonej do analizy ██████████

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Skuteczność kliniczna**

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacji. Poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w próbie klinicznej [REDACTED]

**Tabela 24 Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie [REDACTED]**

Punkt końcowy	Opis	[REDACTED]
Wyższa skuteczność kliniczna	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]





Tabela 25 Wyniki skuteczności klinicznej – wyższa skuteczność kliniczna po 24 tyg. terapii; HAL-D vs [REDACTED]

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

### Poprawa stanu zdrowia

Dane dotyczące punktu przedstawiono poniżej.

Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej – poprawa stanu zdrowia po 24 tyg. terapii; HAL-D [REDACTED]

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

### Pogorszenie stanu zdrowia

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania ocenianego punktu końcowego analizowano podczas obu okresów leczenia łącznie (przed i po *cross over*) przedstawiono poniżej.

Tabela 27 Wyniki skuteczności klinicznej – pogorszenie stanu zdrowia po 24 tyg. terapii; HAL-D vs ██████████

██████████	██████████	██████████ ██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████	█ █	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████

### Nawrót choroby

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 28 Wyniki skuteczności klinicznej – nawrót po 24 tyg. terapii; HAL-D vs ██████████

██████████	██████████	██████████ ██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████	█ █	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████

[REDACTED]

**Ocena objawów psychopatologicznych wg CPRS**

Nasilenie objawów psychopatologicznych analizowano w obrębie 65 pozycji ocenianych w skali od 0 do 3. Wartość 0 oznacza brak objawu, natomiast wartość 3 świadczy o jego maksymalnym nasileniu.

[REDACTED]

Tabela 29 Wyniki skuteczności klinicznej-objawy psychopatologiczne wg CPRS; HAL-D vs [REDACTED]

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

[REDACTED]

## Bezpieczeństwo kliniczne

Analiza bezpieczeństwa została oparta o następujące punkty końcowe: rezygnacja z leczenia oraz działania niepożądane.

Wyniki dotyczące wycofania pacjentów z badania ogółem przedstawiono w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy wraz z obliczonym ilorazem szans.

## Utrata pacjentów z badania

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali utraceni z leczenia wraz z obliczonym ryzykiem względnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Utratę pacjentów z badania obserwowano wyłącznie w drugim okresie leczenia.

Tabela 30 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego–utrata pacjentów z badania po 24 tyg. leczenia; HAL-D vs ██████████

██████████	██████████	██████████ ██████████	█	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Działania niepożądane

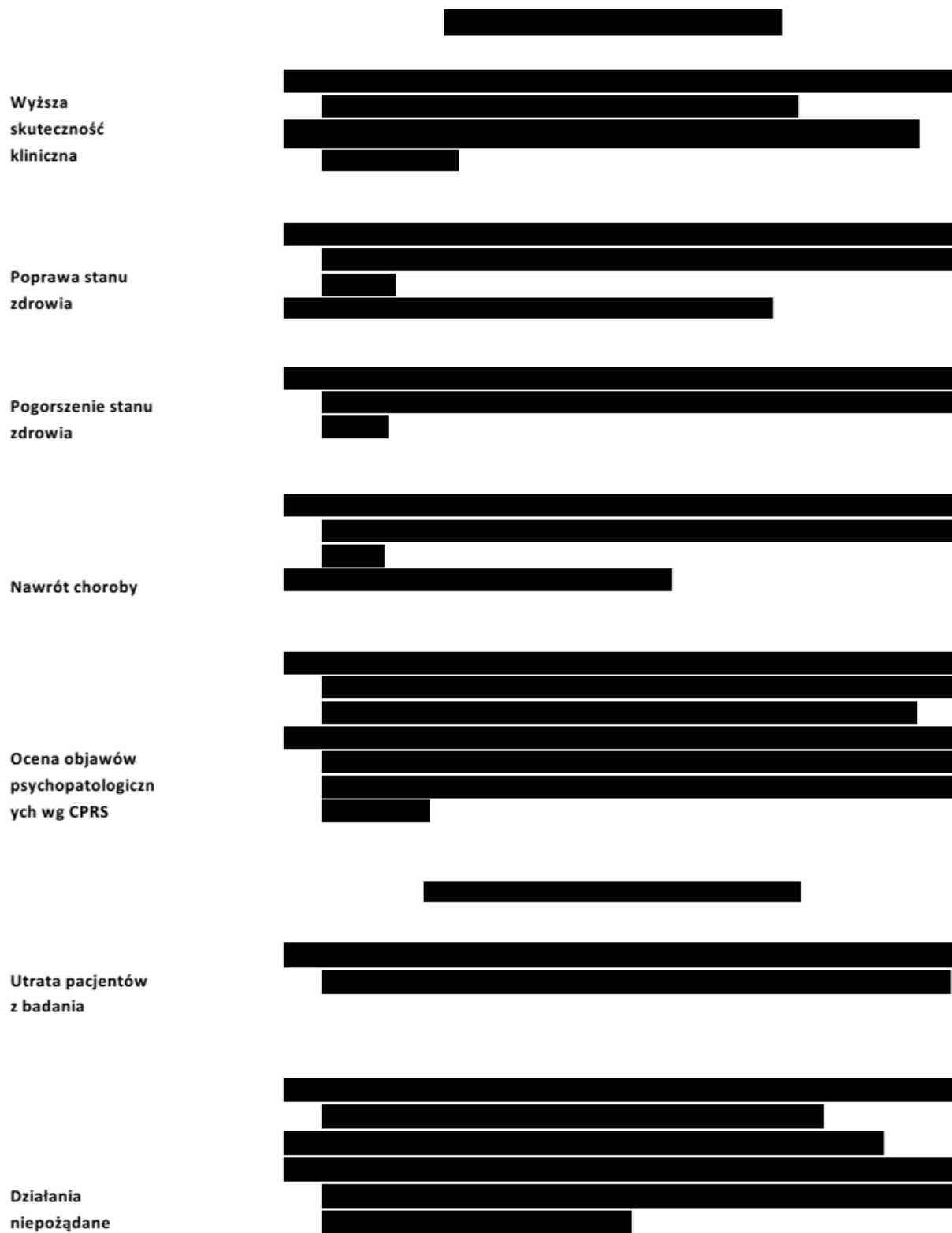
Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w obu ocenianych grupach pacjentów przedstawiono poniżej.

Tabela 31 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego - działania niepożądane po 24 tyg. leczenia; HAL-D vs [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■



## Podsumowanie wyników analizy głównej



## Dodatkowa ocena bezpieczeństwa



Zgodnie z wytycznymi AOTM [0] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa zostaną przeszukane strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

EMA -*European Medicines Agency* [0]

URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [http://www.urpl.gov.pl [0];

FDA—Food and Drug Administration [0].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Dane na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego (ChPL)**

Dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych związanych z domięśniowym zastosowaniem dekanonianu haloperydolu, które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań w oparciu o ChPL [0] zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32 Działania niepożądane zgodne z CHPL [0]

Klasyfikacja i narządów	układów	Często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		Objawy pozapiramidowe: drżenie, sztywność mięśni, nadmierne wydzielanie śliny, spowolnienie ruchów, akatyzja, ostra dystonia, napady przymusowego patrzienia z rotacją gałek ocznych, dystonia krtani, późne dyskinezy polegające na szybkich, mimowolnych skurczach różnych grup mięśni.	Splątanie lub napady padaczki, depresja, sedacja, pobudzenie, sennaść, bezsenność, bóle i zawroty głowy, zaostrzenie objawów psychopatycznych.	Złośliwy zespół neuroleptyczny.
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, utrata apetytu, zaparcia, niestrawność*		
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia, powodująca mlekozotok, ginekomastia, zaburzenia cyklu miesiączkowego (skąpe miesiączkowanie i brak miesiączki).	Zaburzenia erekcji i ejakulacji.	Hipoglikemia, zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego.
Zaburzenia układu krążenia		Niedociśnienie tętnicze (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku), tachykardia. Po zastosowaniu dużych dawek haloperydolu, po podaniu dożylnym oraz u predysponowanych osób częściej mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, <i>torsade de pointes</i> i/lub arytmie komorowe, wydłużenie odstępu QT.	Podwyższone ciśnienie tętnicze.	-
Zaburzenia autonomicznego układu nerwowego		Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, zamazane widzenie, zatrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie potu*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		-	Obrzęk, wysypki skórne	Reakcje fotoalergiczne.

		(w tym pokrzywka), rumień wielopostaciowy, złuszczące zapalenie skóry.	
Inne działania niepożądane	-	Cholestatyczne zapalenie wątroby z żółtaczką, przemijające zaburzenia czynności wątroby bez żółtaczki, priapizm, zmiany masy ciała. Może wystąpić wysoka temperatura ciała związana z rozwojem złośliwego zespołu neuroleptycznego. Odnotowano również obniżenie temperatury ciała.	Nieprawidłowy skład krwi, w tym agranulocytoza, trombocytopenia i przemijająca leukopenia, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Sporadycznie odnotowano reakcje miejscowe takie jak rumień, obrzęk oraz tkliwe uciskowo guzki.

\*Nie

określono

:stopnia

częstości

Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

**Tabela 33 Interakcje preparatu Decaldol<sup>®</sup> zgodnie z innymi produktami leczniczymi zgodnie z CHPL [0]**

Produkty lecznicze wchodzące w interakcję z HAL-D	Opis interakcji
Leki działające hamująco na OUN	HAL-D podobnie jak inne leki neuroleptyczne nasila działanie leków i środków wpływających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, uspokajające, opioidowe leki przeciwbólowe, alkohol). Donoszono o nasilonym działaniu na OUN w przypadku jednoczesnego stosowania haloperydolu i metyldopy.
Środki sympatykomimetyczne	Haloperydol może działać przeciwstawnie do epinefryny i innych środków sympatykomimetycznych oraz odwracać działanie środków obniżających ciśnienie tętnicze, takich jak guanetydyna.
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Haloperydol może zaburzać metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (kliniczne znaczenie nie jest znane) oraz działanie lewodopy. Badania farmakokinetyczne wykazały, że po jednoczesnym podaniu HAL z chinidyną lub buspironem albo fluoksetyną występuje zwiększone stężenie haloperydolu. W tym przypadku stężenie HAL musi być monitorowane, a w razie potrzeby należy zmniejszyć jego dawkę. Może okazać się konieczne zwiększenie dawek leków przeciwpadaczkowych z uwagi na obniżenie progu drgawkowego.
Karbamazepina, fenobarbital, ryfampicyna	Stężenie HAL-D zmniejsza się znacząco podczas jednoczesnego stosowania niniejszych leków. W związku z powyższym rozważa się podawanie większej dawki lub zmniejszenie przerw pomiędzy podaniem kolejnych dawek HAL-D. Po przerwaniu podawania tych leków należy ponownie dostosować dawkowanie haloperydolu.
Fenindion	Odnotowano antagonistyczne działanie fenindionu podczas jednoczesnego stosowania z HAL-D.
Lit	Rzadko obserwowano zespół objawów przypominających encefalopatię po podaniu litu i HAL-D. Nie ustalono czy były to przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego, czy skutek toksycznego działania litu. W przypadku wystąpienia objawów zespołu przypominającego encefalopatię, należy natychmiast zaprzestać stosowania tych leków.
Olej arachidowy	Produkt Decaldol zawiera olej arachidowy. Jeżeli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.

### Dane na temat bezpieczeństwa (FDA)



haloperydolu (>1% zgłoszeń danego działania niepożądanego). Łącznie pomiędzy 2004 a 2012 rokiem zaraportowano 3,922 działań niepożądanych.

**Tabela 34 Działania niepożądane zaraportowane przez FDA [0]**

Układ/narząd/stan	Liczba epizodów	Działanie niepożądane
Zaburzenia neurologiczne	1222	Senność, śpiączka, zaburzenia mowy, sedacja, zawroty głowy, dyzartria, utrata przyjemności, niski poziom świadomości, letargia, omdlenie, afazja
Zaburzenia ruchowe	1127	Objawy pozapiramidowe, drżenie, dyskineza, parkinsonizm, późne dyskinezy, dystonia, ataksja
Błędy medyczne	889	Przedawkowanie, zamierzone wielokrotne przedawkowanie leków, nieprawidłowa droga podania leku,
Zaburzenia rytmu serca	512	Tachykardia, zatrzymanie akcji serca, bradykardia, zatrzymanie oddechu i serca, arytmia, Torsade de pointes, migotanie komór
Zachowania i próby samobójcze, samookaleczenia	510	Zachowania samookalaczące, próby samobójcze, myśli samobójcze, samobójstwa, umyślne samookaleczenia, zachowania samobójcze
Terapeutyczny i nieterapeutyczny wpływ	397	Interakcje z innymi lekami, nieefektywność leczenia, działania niepożądane
Zaburzenia oddechowe	382	Duszności, niewydolność oddechowa
Zaburzenia lękowe	340	Agitacja, niepokój, nerwowość, ataki paniki, strach, stres
Zaburzenia pokarmowe	340	Dysfagia, wymioty, nudności, bóle brzucha, odruchy wymiotne, uczucie rozdęcia brzucha
Badania fizyczne	339	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, wzrost temperatury ciała
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe	285	Złośliwy zespół neuroleptyczny,

		hipertonia, zespół serotoninowy, nierównowaga autonomicznego układu nerwowego, hipotonia
Zaburzenia mięśniowe	284	Szttywność mięśni, rabdomioliza, skurcze mięśni, szczękocisk, bóle mięśni
Deliria	282	Stan dezorientacji, delirium
Urazy	263	Upadki, urazy, urazy głowy
Zaburzenia myślenia	259	Halucynacje, halucynacje słuchowe
Zakażenia- czynniki chorobotwórcze nieokreślone	237	Zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych, wstrząs septyczny, infekcje
Badania serca i naczyń	233	Wydłużenie odcinka QT, wzrost i spadek ciśnienia krwi, spadek rytmu zatokowego
Nieprawidłowości w badaniach elektrolitów	225	Odwodnienie, hiponatremia, hipokaliemia, nadmierne pragnienie, zaburzenia równowagi elektrolitów
Zaburzenia skórne, naskórka	223	Wysypka, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia osobowości	220	Agresja, paranoje, nastawienie negatywne
Zaburzenia temperatury ciała	199	Gorączka, hipotermia, hipertermia
Zaburzenia psychiczne	187	Zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, amnezja
Schizofrenia i inne psychozy	179	Zaburzenia psychotyczne, schizofrenia, ostra psychoza
Napady	175	Konwulsje, epilepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	160	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aminotransferazy asparaginianowej.

Najczęściej odnotowywano zaburzenia neurologiczne (senność, zaburzenia mowy) oraz zaburzenia ruchowe (objawy pozapiramidowe, drżenie). Mają powyższe na uwadze, można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa w raportach FDA jest zbliżony z ChPL oraz z profilem bezpieczeństwa zaprezentowanym w analizie głównej.

### **Dane na temat bezpieczeństwa (EMA)**

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) [0] nie odnaleziono informacji dotyczących produktu leczniczego Decaldol<sup>®</sup>.

### **Dane na temat bezpieczeństwa (URPL)**

W ChPL dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [0] bezpieczeństwo produktu oceniano u 410 pacjentów uczestniczących w:

3 badaniach porównawczych (jedno porównujące haloperydol z flufenazyną i dwa porównujące dekanonian haloperydolu z postacią doustną), w 9 badaniach otwartych i 1 badaniu analizującym reakcję na dawkę leku.

Bezpieczeństwo haloperydolu oceniano u 284 pacjentach biorących udział w 3 badaniach kontrolowanych placebo oraz u 1295 pacjentów stosujących haloperydol, którzy brali udział w 16 badaniach klinicznych, podwójnie zaślepionych, z aktywnym komparatorem w grupie kontrolnej.

W oparciu o zsumowane dane dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane z powyższych badań, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia pozapiramidowe (34%), bezsenność (19%), pobudzenie (15%), hiperkineza (13%) oraz ból głowy (12%).

Należy podkreślić, iż wymienione powyżej działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych przeprowadzonych po wprowadzeniu haloperydolu i dekanonianu haloperydolu do sprzedaży.

Zestawienie działań niepożądanych z uwzględnieniem częstości ich występowania [bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)] przedstawiono poniżej.



Tabela 35 Działania niepożądane dla HAL-D i HAL po wprowadzeniu leku na rynek [0]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Nierzbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Leukopenia	-	Agranulocytoza, neutropenia, pancytopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość	-	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	-	Hiperprolaktynemia	Zespół nieprawidłowego wydzielenia hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	-	-	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, bezsenność	Depresja, zaburzenia psychiczne	Stan zmniejszenie libido, utrata libido, niepokój	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia pozapiramidowe, hiperkineza, ból głowy	Dyskinezy późne, dystonia, dyskineza, akatyzya, spowolnienie ruchowe, hipokineza, hipertonia, sennaść, maskowatość	Drgawki, parkinsonizm, akineza, objaw koła zębatego, sedacja, mimowolne skurcze mięśni	Zaburzenia ruchowe, zespół złośliwy neuroleptyczny, oczopłśl	-

		twarzy, drżenie, zawroty głowy				
Zaburzenia oka	-	Zaburzenia widzenia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych	Zamazane widzenie	-	-	-
Zaburzenia serca	-	-	Tachykardia	-	-	Migotanie komór <i>torsade de pointes</i> , częstoskurcz komorowy, skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	Bezdech	Skurcz oskrzeli		Obrzęk krtani, skurcz krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Zaparcia, suchość w ustach, nadmierne wydzielanie śliny, nudności, wymioty	-	-	-	-
Zaburzenia wątroby	-	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Zapalenie wątroby, żółtaczka	-	-	Ciężka niewydolność wątroby, zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki	-	Wysypka	Reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, świąd,	-	-	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń,

podskórnej			nadmierne pocenie się		złuszczenie się zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	Kręczy, drżenie mięśniowe, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Szczękościsk, fascykulacje	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Zatrzymanie moczu	-	-	-
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	-	-	-	-	Zespół odstawienia leku u noworodka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	Zaburzenia erekcji	Brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, mlekotok, dyskomfort w obrębie piersi, ból piersi	Krwotok miesiączkowy, zaburzenia menstruacji i zaburzenia seksualne	Ginekomastia, priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Zaburzenia chodu, hipotermia, obrzęk	-	Nagły zgon, obrzęk twarzy, hipotermia
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	-	Wydłużenie odstępu QT w obrazie elektrokardiogramu	-

### ***Dodatkowe informacje***

Odnotowano wpływ na serce, taki jak wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, zaburzenia komorowe, w tym migotanie komór i częstoskurcz komorowy oraz zatrzymanie akcji serca. Mogą być częstsze po zastosowaniu dużych dawek i u pacjentów predysponowanych.

U pacjentów przyjmujących haloperydol odnotowano martwicę kostno-rozplywową naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana. Odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej oraz przypadki zakrzepicy żył głębokich związanej ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych - częstość nieznana.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>					
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[Redacted]







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





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


[Redacted text block]

## Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Niniejsze wyszukiwanie ma na celu odnalezienie badań klinicznych o najwyższym poziomie wiarygodności czyli przeglądów systematycznych.

Przeglądy systematyczne odzwierciedlają problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

## Wnioski z analizy głównej

SKUTECZNOŚĆ  
KLINICZNA

[REDACTED]

BEZPIECZEŃSTWO

[REDACTED]

SKUTECZNOŚĆ  
KLINICZNA

[REDACTED]

## Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

[REDACTED]

## Ograniczenia

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

## Dyskusja

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wkład pracy**

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

## Załączniki

### Strategie wyszukiwania

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie *MEDLINE* przez *PubMed* (data ostatniego wyszukiwania 26.11.2013)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1.	haloperidol decanoate	266
#2.	"haloperidol decanoate" [Supplementary Concept]	168
#3.	decaldol	1
#4.	haloperidol	20119
#5.	"haloperidol"[Mesh]	14474
#6.	haldol	20132
#7.	haloperidol decanoate OR "haloperidol decanoate" [Supplementary Concept] OR decaldol	266
#8.	haloperidol OR "haloperidol"[Mesh] OR haldol	20132
#9.	injectable	333170
#10.	injections	326851
#11.	injection	591284
#12.	injectable OR injections OR injection	596662
#13.	muscle	864937
#14.	muscles	605411
#15.	intramuscular	48428
#16.	i.m.	12911
#17.	muscle OR muscles OR intramuscular OR i.m.	911666
#18.	(injectable OR injections OR injection) AND (muscle OR muscles OR intramuscular OR i.m.)	69968
#19.	decanoate	2079
#20.	depot	8844
#21.	decanoate OR depot	10568
#22.	[(injectable OR injections OR injection) AND (muscle OR muscles OR intramuscular OR i.m.)] AND [(haloperidol OR "haloperidol"[Mesh] OR haldol)]	409
#23.	[(decanoate OR depot)] AND [(haloperidol OR "haloperidol"[Mesh] OR haldol)]	427

#24.	[[decanoate OR depot) AND (haldol OR haloperidol OR "haloperidol"[Mesh]) OR ((injectable OR injections OR injection) AND (muscle OR muscles OR intramuscular OR i.m.) AND (haldol OR haloperidol OR "Haloperidol"[Mesh]) OR [(decaldol OR "haloperidol decanoate" [Supplementary Concept] OR haloperidol decanoate)]	759
------	--	-----

Tabela 39.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie *Cochrane* (data ostatniego wyszukiwania 26.11.2013)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1.	haloperidol decanoate	112
#2.	decaldol	2
#3.	haloperidol	2622
#4.	MeSH descriptor: [Haloperidol] explode all trees	1194
#5.	haldol	40
#6.	#1 OR #2	112
#7.	#3 OR #4 OR #5	2630
#8.	injectable	1023
#9.	injections	39845
#10.	injection	39845
#11.	#8 OR #9 OR#10	40295
#12.	muscle	24634
#13.	muscles	24634
#14.	intramuscular	7850
#15.	i.m.	1758
#16.	#12 OR #13 OR #14 OR#15	32551
#17.	#11 AND #16	7434
#18.	decanoate	458
#19.	depot	1377
#20.	#18 OR #19	1744
#21.	#20 AND #7	178
#22.	#21 OR #17 AND #7 OR #6	283

Tabela 40.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie *Embase* (data ostatniego wyszukiwania 26.11.2013)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1.	'haloperidol decanoate'/exp	858
#2.	decaldol	1
#3.	#1 or #2	858
#4.	'haloperidol'/exp	49,933
#5.	'haldol'/exp OR haldol	49,953
#6.	#4 or #5	49,953
#7.	'muscle'/exp OR muscle	1,711,772
#8.	'muscles'/exp OR muscles	664,094
#9.	'intramuscular'/exp OR intramuscular	142,357
#10.	i.m.	101,329
#11.	#7 or #8 or #9 or #10	1,931,556
#12.	'injection'/exp OR injection	492,412
#13.	'injections'/exp OR injections	201,739
#14.	injectable	28,244
#15.	#12 or #13 or #14	587,826
#16.	#11 and #15	91,874
#17.	depot	12,265
#18.	'decanoate'/exp OR decanoate	6,469
#19.	#17 or #18	18,076
#20.	#6 And #16	767
#21.	#6 And #19	1,636
#22.	#3 or #20 or #21	2,676
#23.	#22 AND [embase]/lim	2594

Tabela 41.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie *CRD* (data ostatniego wyszukiwania 16.12.2013)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
----	----------------	----------------



## Opis skal uwzględnionych w raporcie

### DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

DSM-IV to wydanie czwarte klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA, z ang. *American Psychiatric Association*).

DSM-IV ułatwia diagnozę psychiatryczną, przewidywanie przebiegu choroby oraz planowanie leczenia. DSM-IV zakłada 5 wymiarów klasyfikacji:

- oś I – zaburzenia kliniczne;
- oś II – zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe;
- oś III – stany ogólnomedyczne;
- oś IV – problemy psychospołeczne i środowiskowe;
- oś V – poziom przystosowania [0].

Charakterystykę innych skal uwzględnionych w raporcie przedstawiono w tabeli.

Tabela 43 Opis skal uwzględnionych w raporcie

Skala	Opis
BPRS Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )	<p>Jedno z najczęściej używanych narzędzi do oceny stanu pacjentów z chorobami psychicznymi, w szczególności ze schizofrenią oraz skuteczności leczenia osób cierpiącymi na umiarkowane i zaawansowane psychozy [0, 0]. Skala mierzy objawy pozytywne (tj. zaburzenia postrzegania i myślenia) i emocjonalne oraz ogólną psychopatologię. Skala opracowana w 1962 roku, która ocenia poziom 24 objawów choroby (np. wrogość, podejrzliwość, halucynacje) w 7-stopniowej skali, gdzie: 1-nieobecne, 7-wyjatkowo zaawansowane.</p> <p>Badanie opiera się na 20-30 minutowym wywiadzie z pacjentem prowadzonym przez psychiatrę, psychologa lub inną wyszkoloną osobę i wcześniejszej obserwacji zachowania chorego przez 2-3 dni, jak również opinii rodziny.</p>
CGI Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i> )	<p>Narzędzie opracowane w 1976 roku i wykorzystywane do oceny zaawansowania choroby, zmian stanu zdrowia w czasie oraz skuteczności leczenia (z uwzględnieniem skutków ubocznych). Skala powszechnie wykorzystywana w klinicznych badaniach psychofarmakologicznych głównie choroby dwubiegunowej, stanów lękowych czy schizofrenii [7].</p> <p>Skala dzieli się na trzy podskalne [0, 0, 0]:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression - Severity</i>) jest 7-punktową skalą (1-normalny, 7-bardzo chory), na podstawie, której poprzez</li> </ol>



	<p>porównanie stanu wyjściowego pacjenta z obecnym wnioskuje się o zmianie stopnia nasilenia choroby;</p> <p>2. CGI-I (ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement</i>) pozwala ocenić czy i jak znacznie stan pacjenta polepszył się lub pogorszył od stanu wyjściowego (skala 7-stopniowa: 1 – bardzo duża poprawa, 7 – bardzo duże pogorszenie);</p> <p>3. CGI-EI (ang. <i>Clinical Global Impression - Efficacy Index</i>) umożliwia ocenę terapeutycznego efektu zastosowanej terapii. Możliwy minimalny wynik 0 punktów oznacza wyraźną poprawę i brak działań niepożądanych, a maksymalny równy 4 brak poprawy lub pogorszenie oraz wystąpienie działań niepożądanych.</p> <p>Badanie przeprowadzane jest przez psychiatrę lub inną odpowiednio przeszkoloną osobą. Po wywiadzie klinicznym, wypełnienie kwestionariusza zajmuje około 5 minut.</p>
<p>MADRS</p> <p>Skala Depresji Montgomery-Asberg</p> <p>(ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>)</p>	<p>Skala opracowana w 1979 roku służąca do analizy nasilenia objawów depresji np. zmian apetytu, komfortu snu czy zdolności koncentracji, a ze względu na wyjątkową wrażliwość na efekty leczenia także do oceny działania leków antydepresyjnych</p> <p>Kwestionariusz składa się z 10 punktów ocenianych w skali od 0 do 6. Wynik 0-11 sugeruje brak zaburzeń depresyjnych, 12-19 łagodną depresję, 20-28 depresję o umiarkowanym nasileniu, 29-43 ciężką, a 44-60 bardzo ciężką depresję [0].</p>
<p>Kliniczna ocena objawów niepożądanych wg UKU</p>	<p>Jest to skala oceniająca stopień nasilenia występujących działań niepożądanych w zakresie 4 obszarów:</p> <p>objawy psychiczne;</p> <p>objawy neurologiczne;</p> <p>objawy autonomiczne;</p> <p>oraz inne objawy (np. wysypka, zmiana masy ciała, ból głowy).</p> <p>Każde z działań niepożądanych oceniane jest w 4 stopniowej skali, w której 0 oznacza brak lub niepewny objaw, natomiast 4 poważne działanie niepożądane [0].</p>
<p>Objawy pozapiramidowe skali SAS (<i>Simpson-Angus Scale</i>)</p>	<p>Ocenę objawów pozapiramidowych przeprowadzono w skali SAS (<i>Simpson-Angus Scale</i>). Jest to 10 elementowa skala służąca ocenie występowania parkinsonizmu indukowanego neuroleptykami.</p> <p>Każdy z 10 obszarów (np. chód pacjenta, sztywność ramion, sztywność nadgarstków) oceniany jest w skali od 0 do 4, gdzie najniższa wartość świadczy o braku objawów, natomiast maksymalna o najwyższym jego nasileniu [0].</p>
<p>Ocena objawów psychopatologicznych wg CPRS</p>	<p>Skala ocenia nasilenie objawów psychopatologicznych w obrębie 65 pozycji ocenianych w skali od 0 do 3.</p>

	Wartość 0 oznacza brak objawu, natomiast wartość 3 świadczy o jego maksymalnym nasileniu [0].
--	---





[REDACTED]		
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	
[REDACTED]		
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	■	[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]			
------------	--	--	--

## Formularz ekstrakcji danych

Tabela 45 Formularz ekstrakcji danych; Data Collection Form (DCF)

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 46 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 47 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	S D	N	średnia	S D

Lista badań wykluczonych

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

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





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



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



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

Spis tabel

[Redacted Table of Contents]





## Referencje

[Redacted text block containing multiple lines of obscured references]



[REDACTED]