

	<p>4.1 Wskazania do stosowania</p> <p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lek wydawany z przepisu lekarza 	<p>Leczenie do 12 tygodni epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I:</p> <p>Program edukacyjny uzgodniony z właściwym urzędem krajowym wdrażany w przypadkach trwających do 12 tygodni leczenia epizodów manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej. Wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej uprawnieni do przepisywania produktu zawierającego aripiprazol, otrzymują pakiet informacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Ulotka dla Pacjenta • Materiały edukacyjne dla pracowników opieki zdrowotnej • Materiały edukacyjne dla pacjentów i ich opiekunów
--	---	--

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Aprizexen przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Schizofrenia

Schizofrenia jest chorobą psychiczną przebiegającą z przewlekłą lub nawracającą psychozą. Często wiąże się ona z ograniczeniami w funkcjonowaniu społecznym i zawodowym ^[1]. Należy do chorób będących główną przyczyną utraty sprawności i prowadzącą do katastrofalnych konsekwencji ekonomicznych i wskazana jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako jedna z dziesięciu chorób najbardziej

Plan zarządzania ryzykiem – arypiprazol

przyczyniających się do globalnego obciążenia chorobami (*Global Disease Burden*)^[2].

Schizofrenia występuje na całym świecie. W ujęciu ogólnoswiatowym wskaźnik chorobowości schizofrenii (tj. liczba przypadków występujących w populacji w danym momencie) wynosi około 1 procent. Wskaźnik zachorowalności (liczba nowych przypadków rocznie) wynosi około 1,5 na 10 tys. osób ^[3]. Schizofrenia rozpoznawana jest nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 1,4:1) ^[4], u kobiet rozpoznanie jest zwykle stawiane w późniejszym okresie życia. Istnieją też przesłanki wskazujące na to, że u mężczyzn rokowania są gorsze ^[5,6].

Znanych jest wiele czynników ryzyka schizofrenii, między innymi życie na obszarach miejskich ^[7,8], imigracja ^[9,10], powikłania położnicze ^[11] oraz data urodzenia przypadająca na późną zimą/wczesną wiosnę (być może jako efekt kontaktu z wirusem grypy w okresie rozwoju neuronalnego). Badania epidemiologiczne ^[12] wykazały związek pomiędzy zaawansowanym wiekiem ojca przy poczęciu a zwiększeniem ryzyka zachorowania na schizofrenię, który może być związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia mutacji de novo^[13].

Do charakterystycznych objawów schizofrenii należą objawy pozytywne, takie jak omamy i urojenia, rozkojarzona mowa; objawy negatywne, np. spłylenie afektywne i zubożenie mowy, oraz deficyty poznawcze dotyczące uwagi, pamięci i funkcji wykonawczych. Leki przeciwpsychotyczne stanowią pierwszą linię leczenia schizofrenii. Sprawdzone interwencje psychospołeczne w połączeniu z farmakoterapią mogą pomóc pacjentom wrócić do zdrowia.

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I

Choroba afektywna dwubiegunowa to zaburzenie czynności mózgu, które powoduje nietypowe zmiany nastroju, poziomu energii, aktywności oraz zdolności do wykonywania codziennych zadań ^[14]. Cechą charakterystyczną tego zaburzenia jest podwyższenie nastroju (mania lub hipomania) ^[15]. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I występują zarówno epizody manii i prawie zawsze epizody depresyjne. U pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową typu II występują zarówno epizody hipomanii, jak i epizody depresyjne.

W badaniu ^[16] przeprowadzonym w roku 2007 Merikangas i wsp. wykazali, że zaburzenia afektywne dwubiegunowe występują częściej, niż wcześniej sądzono. Wskaźnik częstości występowania w ciągu całego życia dla choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II wynosił odpowiednio 1,0% oraz 1,1%. Po uwzględnieniu choroby dwubiegunowej z objawami

Plan zarządzania ryzykiem – aripiprazol

podprogowymi (choroba dwubiegunowa nieokreślona inaczej (NOS)), całkowity wskaźnik częstości występowania w ciągu całego życia dla wszystkich zaburzeń dwubiegunowych wynosił 4,5%. W placówkach opieki zdrowotnej do 20% pacjentów z depresją, którzy zgłaszają się do lekarza pierwszego kontaktu, oraz 40–60% pacjentów z depresją zgłaszających się do psychiatry cierpi na jakąś postać zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Choroba afektywna dwubiegunowa najczęściej pojawia się u osób w wieku 17–21 lat. Badanie przeprowadzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wskazało chorobę afektywną dwubiegunową jako szóstą spośród głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie w grupie wiekowej 15–44 lat. Zapadalność na tę chorobę jest podobna wśród mężczyzn i kobiet ^[17], jak również w różnych kulturach i grupach etnicznych. Z badania przeprowadzonego przez WHO wynika, że chorobowość i zachorowalność dla choroby afektywnej dwubiegunowej są bardzo podobne na całym świecie. Standaryzowany względem wieku wskaźnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców wahał się od 421,0 w Azji Południowej do 481,7 w Afryce i Europie dla mężczyzn oraz od 450,3 w Afryce i Europie do 491,6 w Oceanii dla kobiet ^[18]. Stopień nasilenia choroby może się jednak znacznie różnić w poszczególnych częściach świata. Na przykład wskaźnik utraty lat życia skorygowanych niepełnosprawnością jest wyższy w krajach rozwijających się, z powodu słabiej rozwiniętej opieki medycznej i gorszej dostępności leków.

Koniec wieku dorastania i wczesny wiek dorosły to lata, w których najczęściej obserwuje się pierwsze wystąpienie choroby afektywnej dwubiegunowej ^[19,20]. W jednym z badań

wykazano również, że w 10% przypadków zaburzeń dwubiegunowych pierwsze wystąpienie manii miało miejsce po ukończeniu przez pacjenta 50 lat ^[21].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Schizofrenia

Aripiprazol jest pochodną chinolonu, która wykazuje częściowe działanie agonistyczne względem receptorów D2. To odkrycie stworzyło możliwość wykorzystania aripiprazolu jako „stabilizatora receptorów dopaminy”, który zmniejsza aktywność dopaminy, kiedy jest nadmiernie podwyższona, i zwiększają, gdy jest nadmiernie obniżona. Ten mechanizm tłumaczy skuteczność aripiprazolu i jego korzystne działanie w łagodzeniu objawów schizofrenii bez powodowania wielu objawów pozapiramidowych. Antagonizm względem receptorów serotoniny 5HT2A ma również duże znaczenie w przypuszczalnym mechanizmie

Plan zarządzania ryzykiem – arypiprazol

działania i stawia arypiprazolobok innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, gdyż zasadniczo wszystkie są antagonistami serotoniny i dopaminy.

[22]

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I u dzieci i młodzieży

W celu oceny długotrwałej skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu u pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I Findling RL. i wsp. przeprowadzili 30-tygodniowe podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie arypiprazolu (10 lub 30 mg/dobę) z udziałem młodzieży (10–17 lat) z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (postać maniakalna lub mieszana) ± zaburzenia psychiatryczne (n = 296).

Spośród 210 badanych, którzy przystąpili do 26-tygodniowej przedłużonej fazy badania, 32,4% ukończyło badanie (45,3% przyjmowało arypiprazol w dawce 10 mg/dobę 31,0% 30 mg/dobę i 18,8% placebo). W 30. tygodniu badania, dla obu dawek arypiprazolu odnotowano znacznie większą ($p < 0,001$) poprawę całkowitego wskaźnika YMRS w punkcie końcowym w porównaniu z placebo stosując predefiniowaną w protokole metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (last observation carried forward - LOCF), ale przy zastosowaniu metody obserwowanych przypadków (observed case-OC) oraz modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (mixed-model repeated measures – MMRM) nie osiągnięto takiego wyniku. Łączny czas pozostania w badaniu aż do odstąpienia z badania z dowolnego powodu był dłuższy dla arypiprazolu 10 mg/dobę (15,6 tygodnia) i arypiprazolu 30 mg/dobę (9,5 tygodnia) w porównaniu z placebo (5,3 tygodnia; dla obu dawek $p < 0,05$ względem placebo). Dla obu dawek arypiprazolu wyniki istotną wyższość w zakresie wskaźników odpowiedzi, wskaźnika CGAF (Children's Global Assessment of Functioning) i wskaźników CGI (Clinical Global Impressions) dla nasilenia choroby afektywnej dwubiegunowej ogółem oraz manii w punkcie końcowym we wszystkich analizach. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, senność i zaburzenia pozapiramidowe.

Z badania wyciągnięto wnioski, że arypiprazol w dawkach 10 mg/dobę i 30 mg/dobę dawał lepsze efekty niż placebo i był generalnie lepiej tolerowany u badanych dzieci i młodzieży z chorobą afektywną dwubiegunową typu I stosowany do 30 tygodni. Pomimo uzyskanych korzyści z leczenia wskaźniki ukończenia badania były niskie dla wszystkich badanych grup [23].

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Plan zarządzania ryzykiem – aripiprazol

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Tiki związane z zespołem Tourette'a: nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Pomimo wysokiej częstotliwości współwystępowania choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) dostępne są bardzo ograniczone dane na temat bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu i leków psychostymulujących, zatem należy zachować szczególną ostrożność przy jednoczesnym przepisywaniu tych leków.

Nie przeprowadzono również odpowiednich i właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania aripiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano przypadki wystąpienia wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z aripiprazolem. Badania na zwierzętach nie wykluczyły potencjalnego toksycznego wpływu leku na płód. Należy zalecać pacjentkom, aby powiadomiły lekarza w przypadku zajścia w ciążę lub planowania zajścia w ciążę podczas leczenia aripiprazolem. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi i obawy wywołane wynikami badań na zwierzętach, tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym aripiprazolu) w czasie trzeciego trymestru ciąży istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po porodzie, takich jak objawy pozapiramidowe i/lub objawy z odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania. Zgłaszano przypadki wystąpienia pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i zaburzeń związanych z karmieniem. W związku z tym noworodki muszą być uważnie monitorowane.

Ponadto aripiprazol przenika do mleka kobiecego. Opierając się na ocenie korzyści ze stosowania produktu leczniczego u matki, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu produktu leczniczego.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
--------	---------------------	------------------------

<p>Objawy pozapiramidowe (extrapyramidal symptoms - EPS), w tym niekontrolowane ruchy ust, języka i kończyn (dyskineza późna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Podczas badań klinicznych aripiprazolu w populacji pediatrycznej odnotowano przypadki wystąpienia akatyzji i parkinsonizmu. • Podczas badań klinicznych trwających rok lub krócej rzadko zgłaszano przypadki dyskinezy pojawiającej się w trakcie leczenia aripiprazolem. Może wystąpić czasowe zaostrzenie tych objawów lub mogą one pojawić się nawet po zaprzestaniu leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli u pacjenta przyjmującego aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych (EPS), należy rozważyć zmniejszenie dawki i ścisłą obserwację kliniczną. • Jeśli u pacjenta przyjmującego aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinezy późnej, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leku.
<p>Złośliwy zespół neuroleptyczny (neuroleptic malignant syndrome - NMS)</p>	<p>Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) to potencjalnie prowadzący do zgonu zespół objawów związany z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia NMS podczas leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są wysoka gorączka, sztywność mięśni, zmiana stanu umysłowego i oznaki niestabilności układu autonomicznego (nieregularne tętno lub niestabilne ciśnienie krwi, częstoskurcz, nadmierne pocenie i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy przedmiotowe mogą obejmować podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej, mioglobiniurę (rabdomiolizę), a także ostrą niewydolność nerek. Jednak zgłaszane przypadki podwyższonego poziomu fosfokinazy kreatynowej oraz rabdomiolizy, niekoniecznie były związane z NMS.</p>	<p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) lub ma on wysoką gorączkę o nieznanym pochodzeniu bez innych objawów klinicznych NMS, należy zaprzestać stosowania wszystkich przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, w tym aripiprazolu.</p>

Zagrożenie	Dostępne informacje (w tym przyczyny klasyfikacji jako potencjalne zagrożenie)
<u>Drgawki</u>	W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki drgawek podczas leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub cierpiących na choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.
<u>Hiperglikemia/ cukrzyca</u>	U pacjentów leczonych środkami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, zgłaszano hiperglikemię. Powikłania są poważniejsze, jeśli pacjent jest otyły lub w jego rodzinie wystąpiły przypadki cukrzycy. Pacjenci leczeni środkami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, muszą być poddawani obserwacji w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak polidypsja, wielomocz, polifagia i osłabienie), zaś pacjenci z cukrzycą lub znajdujący się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia cukrzycy muszą być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii.
<u>Zachowania samobójcze</u>	Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa stanu klinicznego pacjenta może zająć od kilku dni do kilku tygodni. W tym czasie pacjenci muszą być poddani uważnej obserwacji. Zachowania samobójcze wydają się być nieodłącznym elementem chorób psychicznych oraz zaburzeń nastroju i w niektórych przypadkach zgłaszano ich wczesne wystąpienie po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia aripiprazolem. Pacjenci znajdujący się w grupie wysokiego ryzyka muszą być ściśle nadzorowani podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych.
<u>Niedociśnienie ortostatyczne</u>	Należy zachować ostrożność podczas stosowania aripiprazolu u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia, chorobami naczyń mózgu, stanami, które predysponują pacjentów do niedociśnienia [odwodnienie, hypowolemia (stan zmniejszonej objętości krwi krążącej) oraz stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze].
<u>Dyslipidemia</u>	U niektórych pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne stwierdzono niepożądane zmiany stężenia lipidów.

<u>Zwiększenie masy ciała</u>	Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększenia masy ciała u pacjentów przyjmujących aripiprazol. Można zaobserwować, że zazwyczaj występuje ono u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, zaburzenia tarczycy czy gruczolak przysadki w wywiadzie. Wzrost masy ciała musi być kontrolowany u młodzieży z manią w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Jeśli zwiększenie masy ciała ma znaczenie kliniczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki.
<u>Senność/zmęczenie</u>	Senność i zmęczenie obserwowano częściej u dzieci i młodzieży z chorobą afektywną dwubiegunową niż u dzieci i młodzieży ze schizofrenią.
<u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u>	Należy zachować ostrożność podczas stosowania aripiprazolu u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia, chorobami naczyń mózgu, stanami, które predysponują pacjentów do niedociśnienia [odwodnienie stan zmniejszonej objętości krwi krążącej oraz stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze].
<u>Zaburzenia przewodzenia</u>	Należy zachować ostrożność podczas stosowania aripiprazolu u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia, chorobami naczyń mózgu i stanami, które predysponują pacjentów do niedociśnienia [odwodnienie, hipowolemia (stan zmniejszonej objętości krwi krążącej) oraz stosowanie przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych/leków obniżających ciśnienie tętnicze].
<u>Wzrost</u>	W przypadku innych leków przeciwpsychotycznych zidentyfikowano ryzyko wpływu na wzrost. Dostępne dane na temat działania aripiprazolu są ograniczone.
<u>Niskie stężenie prolaktyny u dzieci i młodzieży</u>	W zbiorczej populacji młodzieży ze schizofrenią (13–17 lat) przy ekspozycji na lek do 2 lat występowanie niskiego stężenia prolaktyny w surowicy u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (< 2 ng/ml) stwierdzono odpowiednio u 29,5% i 48,3%. W populacji młodzieży (13–17 lat) ze schizofrenią przy ekspozycji na aripiprazol w dawkach 5–30 mg przez okres do 72 miesięcy występowanie niskiego stężenia prolaktyny w surowicy u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (<2 ng/ml) stwierdzono odpowiednio u 25,6% i 45,0%.
<u>Dysfagia (dotyczy głównie populacji ze schizofrenią)</u>	Zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i aspiracja są związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu. Aripiprazol i inne przeciwpsychotyczne substancje czynne należy stosować ostrożnie u pacjentów zagrożonych zachłystowym zapaleniem płuc. Zachłystowe zapalenie płuc występuje, kiedy jedzenie, ślina, płyny lub wymiociny zostaną zaaspirowane do drzewa oskrzelowego i płuc.

<u>Nietolerancja laktozy</u>	Aripiprazol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego
<u>Współwystępowanie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)</u>	ADHD jest jednym z najczęściej występujących w dzieciństwie zaburzeń i może się utrzymywać w okresie dorostania i w wieku dorosłym. Jego objawy obejmują trudności z koncentracją i utrzymaniem uwagi, trudności z kontrolą zachowania oraz nadpobudliwość (nadmierną aktywność). Pomimo wysokiej częstości współwystępowania choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i ADHD dostępne są bardzo ograniczone dane na temat bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu i leki psychostymulujące, zatem należy zachować szczególną ostrożność przy jednoczesnym podawaniu tych produktów leczniczych.
<u>Interakcje z innymi lekami</u>	Opisano (potencjalne) interakcje z lekami i substancjami z następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> – leki przeciwnadciśnieniowe – alkohol i produkty lecznicze oddziałujące na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) – produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia równowagi elektrolitowej – substraty CYP2D6 i CYP3A4
<u>Wzrost śmiertelności i incydentów mózgowo-naczyniowych u pacjentów w podeszłym wieku z demencją</u>	W trzech kontrolowanych placebo badaniach dotyczących stosowania aripiprazolu u pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na psychozę związaną z chorobą Alzheimera leczonych aripiprazolem występowało wyższe ryzyko zgonu niż u pacjentów przyjmujących placebo. Współczynnik umieralności u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosił 3,5%, zaś w grupie przyjmującej placebo – 1,7%. Podczas tych badań działania niepożądane dotyczące naczyń mózgowych zgłosiło ogółem 1,3% pacjentów leczonych aripiprazolem oraz 0,6% pacjentów przyjmujących placebo. Różnica ta nie była statystycznie istotna.
<u>Patologiczne uprawianie hazardu</u>	Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki patologicznego uprawiania hazardu przez pacjentów przyjmujących aripiprazol, niezależnie od tego, czy pacjenci uprawiali wcześniej hazard. U pacjentów, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu może wystąpić podwyższone ryzyko wystąpienia tego działania i powinni oni być uważnie monitorowani.

<u>Zespół serotoninowy</u>	U pacjentów przyjmujących arypiprazol zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego. Potencjalne objawy przedmiotowe i podmiotowe tego stanu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego przyjmowania innych leków serotonergicznymi, takich jak SSRI/SNRI, lub leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia arypiprazolu.
<u>Działania niepożądane związane z czynnością wątroby</u>	U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie ma konieczności modyfikowania dawkowania. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające, aby opracować odpowiednie zalecenia. U tych pacjentów należy ostrożnie dobierać dawkę. Jednakże najwyższa dawka dobową u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 30 mg i należy zachować ostrożność przy jej stosowaniu.

Brakujące informacje

Zagrożenie	Dostępne informacje
<u>Stosowanie podczas ciąży lub laktacji</u>	Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań stosowania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano przypadki wystąpienia wad wrodzonych, jednak związek przyczynowo-skutkowy z zastosowaniem arypiprazolu nie został potwierdzony. Arypiprazol przenika do mleka kobiecego. Należy zalecać pacjentkom zaprzestanie karmienia piersią, jeśli przyjmują arypiprazol.
<u>Stosowanie u dzieci i młodzieży</u>	Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: Arypiprazol nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, ponieważ brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Epizody manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: U młodszych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem arypiprazolu. Z tego powodu nie zaleca się stosowania arypiprazolu u pacjentów w wieku poniżej 13 lat. Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Tiki występujące w zespole Tourette'a: dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w

Plan zarządzania ryzykiem – arypiprazol

odniesieniu do określonych zagrożeń

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) arypiprazolu w tabletkach 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz 30 mg zawiera szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innego personelu medycznego dotyczące stosowania produktu i ryzyka z tym związanego oraz zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka. Skrócona wersja tych informacji jest przedstawiona językiem potocznym w Ulotce dla Pacjenta. Przedstawienie tych informacji w ChPL i Ulotce stanowi rutynowe działania minimalizujące ryzyko.

Dodatkowe warunki specjalne i ograniczenia wprowadzone dla arypiprazolu do stosowania doustnego w celu zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania należą do dodatkowych działań minimalizujących ryzyko stosowania.

Te dodatkowe działania minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

- Trwające do 12 tygodni leczenie epizodów manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej.

Zagrożenia bezpieczeństwa opisane w języku niefachowym (terminy medyczne)

Działania mające na celu ograniczenie ryzyka: Trwające do 12 tygodni leczenie epizodów manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej.

Cel i uzasadnienie:

Przekazanie dodatkowych informacji dla pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów/opiekunów w czasie wprowadzania produktu na rynek we wskazaniu choroba afektywna dwubiegunowa typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej ma na celu nakazanie uważnej, ciągłej obserwacji w kierunku wystąpienia objawów pozapiramidowych, zwiększenia masy ciała i objawów niepożądanych związanych z sennością i zmęczeniem. Materiały szkoleniowe przekazane lekarzom i pacjentom/opiekunom mają celu zapewnienie bezpiecznego i skutecznego stosowania arypiprazolu w tabletkach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg w tym wskazaniu pediatrycznym.

Skrócony opis głównych działań mających na celu ograniczenie ryzyka:

- Wszyscy pracownicy służby zdrowia uprawnieni do przepisywania produktu zawierającego arypiprazol, otrzymują pakiet informacji:
 - o Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) oraz Ulotka dla Pacjenta
 - o Materiały edukacyjne dla pracowników opieki zdrowotnej
 - o Materiały edukacyjne dla pacjentów i ich opiekunów

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie jest planowane prowadzenie badań rozwojowych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem – arypiprazol

VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiemw porządku chronologicznym

Nie dotyczy