

## VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Aribit przeznaczone do publicznej wiadomości

### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

#### Schizofrenia

Schizofrenia to zaburzenie psychiczne, które jest związane z przewlekłą lub nawracającą psychozą. Jest ono często związane z zaburzeniami w funkcjonowaniu społecznym i zawodowym [1]. Należy do zaburzeń medycznych związanych z największymi zaburzeniami funkcjonowania i mających katastrofalne następstwa ekonomiczne; została zakwalifikowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako jedna z dziesięciu najczęstszych chorób, które przyczyniają się do globalnego obciążenia chorobami [2].

Schizofrenia występuje na całym świecie. Chorobowość związana ze schizofrenią (czyli liczba przypadków w populacji w danym punkcie czasowym) zbliża się do 1 procenta na poziomie międzynarodowym. Zapadalność (liczba nowych przypadków rocznie) wynosi około 1,5 na 10 000 osób [3]. Schizofrenię rozpoznaje się u nieco większej liczby mężczyzn niż kobiet (różnica rzędu 1,4:1) [4]; wydaje się też, że u kobiet choroba pojawia się na późniejszym etapie życia niż u mężczyzn. Pewne dane wskazują również na to, że rokowanie jest gorsze u mężczyzn [5,6].

Z rozwojem schizofrenii związanych jest wiele czynników ryzyka, w tym zamieszkiwanie na obszarach miejskich [7,8], imigracja [9,10], powikłania położnicze [11], a także dzień urodzenia przypadający na koniec zimy lub początek wiosny (co może odzwierciedlać ekspozycję na wirus grypy w czasie rozwoju neuronów). Zaawansowany wiek ojca w chwili poczęcia jest związany z podwyższonym ryzykiem schizofrenii w badaniach epidemiologicznych [12] i może być związany ze zwiększonym ryzykiem występowania mutacji de novo [13].

Cechy schizofrenii zazwyczaj obejmują objawy pozytywne/wytwórcze, takie jak omamy lub urojenia, zaburzenia mowy, objawy negatywne, takie jak spłycony afekt lub ubóstwo mowy, jak również zaburzenia poznawcze, w tym dotyczące uwagi, pamięci i funkcji wykonawczych. Pierwszą linię w leczeniu schizofrenii stanowią leki przeciwpsychotyczne. Oparte na dowodach interwencje psychospołeczne w połączeniu z farmakoterapią mogą pomóc pacjentom odzyskać zdrowie.

#### Choroba afektywna dwubiegunowa typu I

Choroba afektywna dwubiegunowa to zaburzenie dotyczące mózgu, w przebiegu którego występują nietypowe zmiany nastroju, energii, poziomu aktywności, a także zdolności do wykonywania codziennych czynności [14]. Cechą charakterystyczną tej choroby jest podwyższenie nastroju (mania lub hipomania) [15]. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I występują epizody manii i prawie zawsze epizody depresji dużej. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II występują zarówno epizody hipomaniakalne, jak i epizody depresji dużej.

W badaniu [16] przeprowadzonym przez Merikangasa i wsp. w 2007 r. wykazano, że choroba afektywna dwubiegunowa występuje częściej niż wcześniej sądzono. Odsetek osób, u których wystąpi choroba afektywna dwubiegunowa typu I lub II w dowolnym okresie życia, wynosi odpowiednio 1,0% i 1,1%. Gdy uwzględniono podprogowe zaburzenia dwubiegunowe (choroba afektywna dwubiegunowa nieokreślona inaczej), odsetek pacjentów, u których wystąpi dowolne zaburzenie dwubiegunowe w dowolnym okresie życia, wynosił 4,5%. W warunkach klinicznych pewna postać zaburzeń dwubiegunowych występuje nawet u 20% pacjentów z depresją zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a także u 40%–60% pacjentów z depresją, którzy zgłaszają się do psychiatry.

Choroba afektywna dwubiegunowa najczęściej ujawnia się w wieku 17–21 lat. W badaniu przeprowadzonym przez WHO zidentyfikowano chorobę afektywną dwubiegunową jako 6. najczęstszą przyczynę niepełnosprawności na całym świecie w populacji osób w wieku 15–44 lat. Zapadalność na chorobę afektywną dwubiegunową jest podobna wśród mężczyzn i kobiet <sup>[17]</sup>, jak również w różnych grupach kulturowych i etnicznych. Badanie przeprowadzone przez WHO wykazało, że wskaźniki chorobowości i zapadalności związane z chorobą afektywną dwubiegunową są bardzo podobne na świecie. Standaryzowane na wiek rozpowszechnienie tej choroby na 100 000 osób w populacji wynosi od 421,0 w Azji Południowej do 481,7 w Afryce i Europie wśród mężczyzn oraz od 450,3 w Afryce i Europie do 491,6 w Oceanii wśród kobiet <sup>[18]</sup>. Nasilenie choroby może jednak wykazywać znaczne różnice w zależności od części świata. Na przykład współczynnik skorygowanych na niepełnosprawność lat życia wydaje się wyższy w krajach rozwijających się, gdzie dostęp do opieki zdrowotnej może być gorszy, a leki mogą być trudniej dostępne.

Późny okres dojrzewania i wczesny okres dorosłości to lata szczytowej zachorowalności na chorobę afektywną dwubiegunową <sup>[19,20]</sup>. W jednym z badań wykazano również, że w 10% przypadków zaburzeń dwubiegunowych mania pojawiała się, gdy pacjent ukończył 50 lat <sup>[21]</sup>.

## **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

### Schizofrenia

Arypiprazol jest pochodną chinolinonu, wykazującą częściową aktywność agonisty wobec receptorów D2. Obserwacja ta stała się podstawą dla koncepcji, zgodnie z którą arypiprazol jest „stabilizatorem receptora dopaminergicznego”, zmniejszającym aktywność dopaminy, gdy jest ona nieprawidłowo podwyższona, oraz zwiększającym tę aktywność, gdy jest ona nieprawidłowo obniżona. W ten sposób wyjaśniono skuteczność oraz korzystną aktywność arypiprazolu w redukowaniu objawów schizofrenii bez powodowania nadmiernych działań pozapiramidowych. Aktywność antagonisty receptora serotoninowego 5HT2A również jest ważna dla wyjaśnienia przypuszczalnego mechanizmu działania; stawia ona arypiprazol w jednej linii z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji jako lek o właściwościach podstawowego antagonisty serotoniny i dopaminy. <sup>[22]</sup>

### Choroba afektywna dwubiegunowa typu I w populacji pediatrycznej

W celu oceny długotrwałej skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu u pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, zespół Findling RL i wsp. przeprowadził randomizowane, 30-tygodniowe badanie arypiprazolu (w dawce 10 lub 30 mg/dobę) metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane za pomocą placebo u młodzieży (w wieku 10–17 lat) z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (typ maniakalny lub mieszany) z cechami psychotycznymi lub bez takich cech (n = 296).

Spośród 210 pacjentów, których włączono do 26-tygodniowej fazy przedłużenia badania, 32,4% ukończyło badanie (45,3% z grupy stosującej arypiprazol w dawce 10 mg/dobę; 31,0% z grupy leczonej arypiprazolem w dawce 30 mg/dobę oraz 18,8% z grupy stosującej placebo). W przypadku obu dawek arypiprazolu wykazano znacząco ( $p < 0,001$ ) większą poprawę w zakresie całkowitego wyniku w skali YMRS w punkcie końcowym w porównaniu z placebo w określonej protokołem analizie metodą LOCF (ekstrapolacji ostatniej obserwacji), lecz nie w pomiarach metodą OC (obserwowane przypadki) lub MMRM (modele mieszane dla powtarzanych pomiarów) w tygodniu 30. Całkowity czas do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny był dłuższy w przypadku stosowania arypiprazolu w dawce 10 mg/dobę (15,6 tygodnia) i arypiprazolu w dawce 30 mg/dobę (9,5 tygodnia) w porównaniu z placebo (5,3 tygodnia; w obu przypadkach  $p < 0,05$  w porównaniu z placebo). Obie dawki arypiprazolu wykazały znaczącą wyższość wobec placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, wyniku w skali CGAS (Children’s Global Assessment of Functioning- globalna

ocena funkcjonowania dziecka) oraz w skali CGI-BP Clinical Global Impression-Bipolar- globalna ocena kliniczna nasilenia choroby afektywnej dwubiegunowej) ogółem i w odniesieniu do stanu maniakalnego w punkcie końcowym we wszystkich analizach. Często zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały bóle głowy, senność i objawy pozapiramidowe.

Dla arypiprazolu w dawce 10 mg/dobę i 30 mg/dobę wykazano wyższość w stosunku do placebo i lek ten charakteryzował się ogólnie dobrym profilem tolerancji u pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I w okresie leczenia trwającym do 30 tygodni. Pomimo korzyści wynikających z leczenia odsetek pacjentów kończących pełny schemat leczenia był niski we wszystkich grupach terapeutycznych. <sup>[23]</sup>

### **VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia**

W odniesieniu do drażliwości związanej z zaburzeniami autystycznymi nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W odniesieniu do drażliwości związanej z zaburzeniem Tourette'a nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Pomimo wysokiej częstości współwystępowania choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) dostępne są bardzo ograniczone dane na temat bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypiprazolu i używek; w związku z tym należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania takich substancji.

Nie przeprowadzono też odpowiednich i właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Obserwowano wady wrodzone; jednak nie można ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. Badania na zwierzętach nie pozwoliły wykluczyć potencjalnej toksyczności rozwojowej. Pacjentki należy poinstruować, aby poinformowały swojego lekarza w przypadku zajścia w ciążę lub zamiaru zajścia w ciążę w czasie leczenia arypiprazolem. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące obawy wyniki badań reprodukcyjnych prowadzonych na zwierzętach tego produktu leczniczego nie należy stosować podczas ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone w trzecim trymestrze ciąży na leki przeciwpsychotyczne (w tym arypiprazol) są zagrożone wystąpieniem działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub objawów z odstawienia, które po porodzie mogą mieć różne nasilenie i czas trwania. Opisywano pobudzenie, wzmożone lub osłabione napięcie mięśniowe, drżenie mięśni, senność, niewydolność oddechową oraz zaburzenia w przyjmowaniu pokarmu. W związku z tym należy uważnie monitorować stan noworodków.

Wreszcie, arypiprazol jest wydzielany do kobiecego pokarmu. W przypadku spożycia przez noworodka może mieć on szkodliwe działanie na jego organizm. Biorąc pod uwagę, jak ważne jest stosowanie leku przez matkę, należy podjąć decyzję, czy konieczne jest przerwanie karmienia piersią, czy też odstawienie leku.

## VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

### Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<p><b><u>Objawy pozapiramidowe (EPS – ang. Extrapyramidal symptoms), w tym niekontrolowane ruchy ust, języka i kończyn (dyskineza późna)</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniach klinicznych oceniających stosowanie arypiprazolu u dzieci obserwowano akatyzę i parkinsonizm.</li> <li>▪ W jednorocznych lub krótszych badaniach klinicznych niezbyt często zgłaszano przypadki dyskinezy pojawiającej się w trakcie leczenia arypiprazolem. Objawy te mogą się przejściowo nasilić lub nawet pojawić się po odstawieniu leczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych innych zaburzeń pozapiramidowych u pacjenta stosującego arypiprazol należy rozważyć zmniejszenie dawki lub ścisłe monitorowanie kliniczne.</li> <li>▪ W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinezy późnej u pacjenta stosującego arypiprazol należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.</li> </ul>
<p><b><u>Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS – ang. Neuroleptic malignant syndrome)</u></b></p>	<p>NMS to potencjalnie śmiertelny zespół objawów związanych z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia NMS podczas leczenia arypiprazolem. Objawami klinicznymi NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia tętniczego, częstoskurcz, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe obejmujące zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobiniurę (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek. Zgłaszano jednak również przypadki zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizy, które niekoniecznie były związane z NMS.</p>	<p>W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na NMS bądź wysokiej gorączki o niewyjaśnionym podłożu bez dodatkowych objawów klinicznych NMS należy odstawić wszelkie leki przeciwpsychotyczne, w tym arypiprazol.</p>

## Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (w tym dlaczego jest to potencjalne zagrożenie)
<b><u>Napady drgawkowe</u></b>	W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów padaczkowych podczas leczenia aripiprazolem. Z tego powodu należy zachować ostrożność, stosując aripiprazol u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie napadów padaczkowych lub chorób związanych z takimi napadami.
<b><u>Hiperglikemia/cukrzyca</u></b>	Odnotowano przypadki hiperglikemii u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem. Powikłania te są bardziej nasilone u pacjentów obciążonych otyłością i cukrzycą w wywiadzie rodzinnym. Pacjenci leczeni dowolnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, powinni być obserwowani pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), natomiast pacjenci z cukrzycą lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia stopnia kontroli glikemii.
<b><u>Zachowania samobójcze</u></b>	Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić dopiero po kilku dniach lub tygodniach. Pacjenci muszą być uważnie monitorowani przez cały ten okres. Zachowania samobójcze są nieodłącznie związane z chorobami psychicznymi i zaburzeniami nastroju, a w niektórych przypadkach obserwowano ich wczesne wystąpienie po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym po zastosowaniu leczenia aripiprazolem. Pacjentów z grup podwyższonego ryzyka należy uważnie monitorować podczas leczenia przeciwpsychotycznego.
<b><u>Podciśnienie ortostatyczne</u></b>	Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych, a także z innymi stanami medycznymi, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia niedociśnienia [odwodnienie, hipowolemia (stan zmniejszonej objętości krwi), a także leczenie hipotensyjne].
<b><u>Dyslipidemia</u></b>	U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi obserwowano niepożądane zmiany poziomu lipidów.
<b><u>Przyrost masy ciała</u></b>	W okresie porejestacyjnym zgłaszano przypadki przyrostu masy ciała wśród pacjentów, którym przepisano aripiprazol. Dotyczyły one zazwyczaj osób z istotnymi czynnikami ryzyka w wywiadzie, takimi jak cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy lub gruczolak przysadki. Pacjentów nastoletnich z manią dwubiegunową należy monitorować pod kątem przyrostu masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest istotny, należy rozważyć zredukowanie dawki.
<b><u>Senność/uczucie zmęczenia</u></b>	W populacji pediatrycznej senność i zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową niż u

Zagrożenie	Co wiadomo (w tym dlaczego jest to potencjalne zagrożenie)
	pacjentów ze schizofrenią.
<b><u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u></b>	Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych, a także z innymi stanami medycznymi, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia niedociśnienia [odwodnienie, hipowolemia (stan zmniejszonej objętości krwi), a także leczenie hipotensyjne].
<b><u>Zaburzenia przewodzenia</u></b>	Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych, a także z innymi stanami medycznymi, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia niedociśnienia [odwodnienie, hipowolemia (stan zmniejszonej objętości krwi), a także leczenie hipotensyjne].
<b><u>Wzrost</u></b>	Wpływ na wzrost określono jako potencjalny problem w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych. Dane dotyczące wpływu arypiprazolu są ograniczone.
<b><u>Niski poziom prolaktyny u dzieci</u></b>	W zbiorczej populacji osób w wieku młodzieńczym ze schizofrenią (13–17 lat), które otrzymywały lek przez okres do 2 lat, częstość występowania obniżonego poziomu prolaktyny w surowicy u kobiet (<3 ng/ml) i u mężczyzn (<2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 29,5% i 48,3%. W populacji osób w wieku młodzieńczym ze schizofrenią (13–17 lat), które otrzymywały arypiprazol w dawce od 5 do 30 mg przez okres do 72 miesięcy, częstość występowania obniżonego poziomu prolaktyny w surowicy u kobiet (<3 ng/ml) i u mężczyzn (<2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.
<b><u>Zaburzenia połykania (głównie dotyczy populacji pacjentów ze schizofrenią)</u></b>	Obserwowano zaburzenia ruchliwości przełyku i przypadki aspiracji związane ze stosowaniem leczenia przeciwpsychotycznego, w tym arypiprazolu. Arypiprazol i inne przeciwpsychotyczne substancje czynne należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc. Zachłystowe zapalenie płuc występuje wówczas, gdy pokarm, ślina, płyny lub wymiociny są wdychane do płuc lub do dróg oddechowych prowadzących do płuc.
<b><u>Nietolerancja laktozy</u></b>	Arypiprazol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie mogą stosować tego produktu leczniczego.
<b><u>Współistniejące zaburzenia nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD)</u></b>	ADHD jest jednym z najczęstszych zaburzeń wieku dziecięcego i może utrzymywać się przez cały okres młodzieńczy i dorosły. Objawy obejmują trudności z koncentracją i utrzymaniem uwagi, trudności z kontrolowaniem zachowania, a także nadpobudliwość (hiperaktywność). Pomimo wysokiej częstości współwystępowania choroby

Zagrożenie	Co wiadomo (w tym dlaczego jest to potencjalne zagrożenie)
	afektywnej dwubiegunowej typu I i ADHD dostępne są bardzo ograniczone dane na temat bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypirazolu i używek; w związku z tym należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania takich substancji.
<b><u>Interakcje z lekami</u></b>	Opisano (potencjalne) interakcje z lekami z następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> <li>– leki przeciwnadciśnieniowe</li> <li>– alkohol i produkty lecznicze działające na OUN</li> <li>– produkty lecznicze, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe</li> <li>– substraty CYP2D6 i CYP3A4</li> </ul>
<b><u>Zwiększona śmiertelność i częstość występowania incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem</u></b>	W trzech badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących oceny stosowania arypirazolu u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera u pacjentów leczonych arypirazolem występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z placebo. Wskaźnik częstości zgonów w grupie pacjentów leczonych arypirazolem wynosił 3,5% wobec 1,7% w grupie placebo. Ogółem 1,3% pacjentów otrzymujących arypirazol zgłosiło mózgowo-naczyniowe działania niepożądane wobec 0,6% pacjentów otrzymujących placebo w ramach tych badań. Różnica ta nie była istotna statystycznie.
<b><u>Patologiczna skłonność do hazardu</u></b>	W okresie porejestacyjnym opisywano przypadki patologicznego uprawiania hazardu wśród pacjentów, którym przepisano arypirazol, niezależnie od tego, czy pacjenci zajmowali się hazardem w przeszłości. Pacjenci uprawiający hazard w sposób patologiczny w wywiadzie mogą być narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia tego zaburzenia i muszą być uważnie monitorowani.
<b><u>Zespół serotoninowy</u></b>	Donoszono o przypadkach zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących arypirazol, przy czym potencjalne objawy podmiotowe i przedmiotowe tego stanu mogą występować zwłaszcza w warunkach równoczesnego stosowania tego leku z innymi lekami serotoninergicznymi, takimi jak SSRI/SNRI, lub z lekami powodującymi zwiększenie stężenia arypirazolu.
<b><u>Działania niepożądane dotyczące wątroby</u></b>	Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dostępne dane są niewystarczające do określenia zaleceń. U tych pacjentów lek należy dawkować ostrożnie. Należy jednak zachować ostrożność podczas podawania maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 30 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## Brakujące informacje

Zagrożenie	Co wiadomo
<u>Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią</u>	Nie przeprowadzono odpowiednich i właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Obserwowano wady wrodzone; jednak nie można ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. Arypiprazol jest wydzielany do kobiecego pokarmu. Pacjentce należy zalecić, aby nie karmiła piersią podczas przyjmowania arypiprazolu.
<u>Zastosowanie w pediatrii</u>	<i>Schizofrenia u młodzieży w wieku co najmniej 15 lat:</i> Nie zaleca się stosowania arypiprazolu u pacjentów ze schizofrenią, którzy są w wieku poniżej 15 lat, w związku z niewystarczającą ilością danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności. <i>Epizody maniakalne w chorobie dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszych:</i> Młodszy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia związanych z arypiprazolem zdarzeń niepożądanych. Dlatego nie zaleca się stosowania arypiprazolu u pacjentów w wieku poniżej 13 lat. <i>Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi:</i> nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. <i>Tiki związane z zespołem Tourette'a:</i> nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla arypiprazolu w dawkach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg w postaci tabletek dostępna jest charakterystyka produktu leczniczego, która zawiera przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób z fachowego personelu medycznego szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Skrócona wersja ChPL, napisana niespecjalistycznym językiem, jest dostępna w formie ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania leku. Działania opisane w ChPL i ulotce są rutynowymi metodami minimalizacji ryzyka.

W celu zagwarantowania bezpiecznego i skutecznego stosowania arypiprazolu do podawania doustnego zdefiniowano specjalne warunki i ograniczenia (dodatkowe metody minimalizacji ryzyka).

Niniejsze dodatkowe metody minimalizacji ryzyka dotyczą następujących zagrożeń:

- trwające do 12 tygodni leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów nastoletnich w wieku 13 lat lub starszych.



## Obawy dotyczące bezpieczeństwa opisane językiem niespecjalistycznym (terminologia medyczna)

**Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: Trwające do 12 tygodni leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów nastoletnich w wieku 13 lat lub starszych.**

### Cel i uzasadnienie:

Dodatkowa edukacja osób z fachowego personelu medycznego i pacjentów/opiekunów w momencie wprowadzania produktu do obrotu we wskazaniu do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów nastoletnich w wieku 13 lat lub starszych kładąca nacisk na konieczność zachowania czujności w ciągłej ocenie pod kątem występowania objawów pozapiramidowych, przyrostu masy ciała oraz zdarzeń niepożądanych związanych z sennością/uczuciem zmęczenia.

Lekarze i pacjenci/opiekunowie otrzymają materiały edukacyjne w celu zagwarantowania bezpiecznego i skutecznego stosowania aripiprazolu w dawkach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg w postaci tabletek, we wskazaniu do leczenia tej populacji pediatrycznej.

### Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka:

- Wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy mogą przepisywać aripiprazol, otrzymają następujący zestaw materiałów informacyjnych:
  - charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotkę informacyjną dołączoną do opakowania leku (PL)
  - materiały edukacyjne przeznaczone dla pracowników służby zdrowia
  - materiały edukacyjne przeznaczone dla pacjentów i ich opiekunów

## VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie planuje się badań po dopuszczeniu produktu do obrotu.

## VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy