

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Arypiprazol wskazany jest w leczeniu schizofrenii oraz epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I.

Schizofrenia jest ciężką formą choroby umysłowej występującą u 7 osób na 1000 dorosłej populacji, najczęściej w wieku 15-35 lat.

Chociaż częstość występowania jest niska (3 – 10 000), współczynnik chorobowości jest wysoki z uwagi na przewlekły charakter choroby. Schizofrenia występuje u około 24 milionów ludzi na całym świecie. Schizofrenia jest chorobą podatną na leczenie, które jest skuteczniejsze w początkowej fazie choroby.

Więcej niż 50% osób ze schizofrenią nie otrzymuje odpowiedniej opieki. 90% ludzi z nieleczoną schizofrenią mieszka w krajach rozwiniętych. Opieka nad chorymi ze schizofrenią może być świadczona na poziomie gminnym z aktywnym uczestnictwem rodziny i otoczenia.¹

W 2004 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) umieściła zaburzenia dwubiegunowe wspólnie na 12 miejscu wśród najczęściej występujących umiarkowanych do ciężkich chorób na świecie dla wszystkich grup wiekowych, z 4-procentową zapadalnością w Stanach Zjednoczonych. Zaburzenia dwubiegunowe nie są uzależnione od rasy, płci czy pochodzenia etnicznego. Mimo, że mogą występować u osób w każdym wieku, najczęściej występują u osób młodszych niż 25 lat. Średni wiek wystąpienia objawów to 18 lat dla zaburzeń dwubiegunowych typu I i 22 lata dla zaburzeń dwubiegunowych typu II.²

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Skuteczność arypiprazolu została udowodniona w kilku badaniach klinicznych.

W odniesieniu do schizofrenii przeprowadzono trzy główne krótkie, trwające od czterech do sześciu tygodni badania tabletek Abilify (arypiprazol) w porównano z placebo (leczenie obojętne), w których uczestniczyło 1 203 pacjentów. Skuteczność arypiprazolu w zapobieganiu nawrotom choroby oceniono w trzech badaniach trwających do 1 roku. W dwóch z nich użyto do porównania haloperidolu (inny lek przeciwpsychotyczny). Arypiprazol porównany był również z placebo w jednym badaniu obejmującym 302 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat. We wszystkich badaniach oceniano zmiany w objawach u pacjentów stosując skalę standardową dla schizofrenii.

W odniesieniu do zaburzeń dwubiegunowych przeprowadzono osiem głównych badań produktu Abilify (arypiprazol) przyjmowanego doustnie. W pięciu z nich porównywano arypiprazol z placebo

¹ WHO 2014. Dostępne na http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/

² Price AL. Am Fam Physician. 2012; 85(5): 483-493

przez okres trzech tygodni ogółem u 1900 pacjentów dorosłych, z których dwa kontynuowano przez następne dziewięć tygodni, aby zaobserwować utrzymanie się działania i zastosowanie haloperidolu i litu (inne leki przeciwpsychotyczne) użytych, jako leków porównawczych. W szóstym badaniu porównywano aripiprazol z haloperidolem przez 12 tygodni u 347 dorosłych, a w siódmym badaniu porównywano aripiprazol z placebo w zapobieganiu nawrotom u 160 dorosłych, u których objawy maniakalne zostały ustabilizowane po zastosowaniu produktu Abilify. Podczas ósmego badania oceniano skutki dodania aripiprazolu lub placebo do istniejącego leczenia przy zastosowaniu litu lub walproinianu (inne leki przeciwpsychotyczne) u 384 dorosłych. Aripiprazol porównywano z placebo również w jednym badaniu obejmującym 296 dzieci i młodzieży.

We wszystkich tych badaniach oceniano zmiany w objawach, stosując skalę objawów dla choroby dwubiegunowej lub liczbę pacjentów, którzy odpowiedzieli na badanie.

W leczeniu schizofrenii, aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo, co stwierdzono w krótkoterminowych badaniach wśród dorosłych. W badaniach długoterminowych, stwierdzono, że aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo i równie skuteczny jak haloperidol po około roku leczenia. Aripiprazol był również skuteczniejszy niż placebo w sześciotygodniowym badaniu wśród młodzieży, a jego działanie utrzymywało się przez co najmniej sześć miesięcy u pacjentów w wieku ponad 15 lat. W obu badaniach dotyczących roztworu do wstrzykiwań, u pacjentów otrzymujących aripiprazol uzyskano większą redukcję objawów niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W leczeniu zaburzeń dwubiegunowych, aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w redukowaniu objawów maniakalnych w czterech na pięć krótkoterminowych badaniach wśród dorosłych. Aripiprazol miał również podobne działanie jak haloperidol i lit w ciągu trzech tygodni. Działanie to utrzymywało się przez 12 tygodni. Aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych u uprzednio leczonych pacjentów przez okres do 74 tygodni i kiedy był stosowany, jako dodatek do istniejącego leczenia. W badaniach wśród dzieci i młodzieży, produkt Abilify był skuteczniejszy niż placebo w redukowaniu objawów maniakalnych zaburzeń dwubiegunowych.³

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie zidentyfikowano niewiadomych dotyczących korzyści terapeutycznych.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne znane czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Niekontrolowane ruchy ciała w tym mimowolne ruchy twarzy lub ciała (objawy pozapiramidowe /ang. EPS-extrapyramidal symptoms/, w tym późna	Niekontrolowane ruchy ciała, w tym późna dyskineza (mimowolne ruchy twarzy lub ciała) związane są ze stosowaniem aripiprazolu.	Można zapobiegać tym reakcjom przez ścisły monitoring kliniczny. Jeśli wystąpią objawy EPS u pacjenta przyjmującego aripiprazol, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia. Lekarz powinien ocenić te

³ EPAR summary for the public. Abilify (aripiprazole) EMA/734452/2012; EMEA/H/C/000471.2013

dyskineza).		okoliczności oraz odpowiedni czas trwania leczenia.
Zaburzenia obejmujące wysoką gorączkę, zaburzenia świadomości i sztywność mięśni (złośliwy zespół neuroleptyczny- ang. NMS- neuroleptic malignant syndrome)	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) związany jest ze stosowaniem arypiprazolu. Częstość występowania nie jest dokładnie znana.	Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na NMS, lub niewyjaśniona wysoka gorączka bez dodatkowych klinicznych objawów NMS, należy odstawić arypiprazol.

Istotne potencjalne czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to uważane za potencjalny czynnik ryzyka)
Drgawki	W badaniach klinicznych obserwowano niezbyt częste przypadki drgawek w czasie leczenia arypiprazolem. Z tego powodu, arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.
Przyrost masy ciała	U pacjentów leczonych arypiprazolem odnotowano przyrost masy ciała. W badaniach klinicznych wśród młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wykazano, że stosowanie arypiprazolu związane jest z przyrostem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący, należy rozważyć zmniejszenie dawki.
Senność (nadmierna senność) i zmęczenie	Senność i zmęczenie związane są ze stosowaniem arypiprazolu. U dzieci senność i zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi w porównaniu do pacjentów ze schizofrenią.
Wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia/cukrzyca)	Hiperglikemia/cukrzyca związane są ze stosowaniem arypiprazolu. Czynniki ryzyka, które predysponują pacjentów do wystąpienia poważnych komplikacji obejmują otyłość i cukrzycę stwierdzoną w wywiadzie rodzinnym. Pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii.
Zdarzenia związane z samobójstwem	Próby samobójcze, myśli samobójcze oraz dokonane samobójstwa związane są ze stosowaniem leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia arypiprazolem. Ścisły nadzór nad pacjentami wysokiego ryzyka powinien towarzyszyć leczeniu przeciwpsychotycznemu.
Zawroty głowy podczas podnoszenia się z pozycji leżącej lub siedzącej spowodowane zmniejszeniem ciśnienia krwi (niedociśnienie ortostatyczne)	Niedociśnienie ortostatyczne związane jest ze stosowaniem arypiprazolu. Ciśnienie krwi, tętno, częstość oddechów i poziom świadomości powinny być regularnie monitorowane.
Nieprawidłowy poziom lipidów (kwasy tłuszczowe) -	W zbiorczej analizie parametrów lipidowych z badań klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów wynika, że arypiprazol nie powoduje klinicznie istotnych zmian w stężeniu

dyslipidemia	cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL i LDL.
Choroby serca (zaburzenia sercowo-naczyniowe)	Zaburzenia sercowo-naczyniowe związane są ze stosowaniem arypiprazolu. Arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub uwarunkowaniami predysponującymi ich do niedociśnienia.
Zaburzenia przewodnictwa	Zaburzenia przewodnictwa związane są ze stosowaniem arypiprazolu. Arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym wydłużeniem odcinka QT.
Wzrost	Brak dostępnych informacji dotyczących potencjalnego ryzyka.
Niskie stężenie prolaktyny u dzieci	Niskie stężenie prolaktyny związane jest ze stosowaniem arypiprazolu. W zebranej populacji nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt i 48,3% chłopców. W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (10-17 lat), leczonych do 30 tygodni, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 28,0% dziewcząt i 53,3% chłopców.
Trudności w przełykaniu (dysfagia)	Dysfagia związana jest ze stosowaniem arypiprazolu. Arypiprazol i inne leki przeciwpsychotyczne należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.
Nietolerancja laktozy, (jeśli dotyczy)	Ten produkt medyczny zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.
ADHD	Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.
Zwiększona śmiertelność i udar u pacjentów w podeszłym wieku z demencją	Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego, w tym te zakończone zgonem, były zgłaszane u osób w podeszłym wieku leczonych arypiprazolem. Ten produkt medyczny nie jest przeznaczony do leczenia psychoz związanych z demencją.
Niemожność powstrzymania się od gier hazardowych pomimo poważnych osobistych lub rodzinnych konsekwencji (Patologiczne uzależnienie od hazardu)	Istnieją rzadkie doniesienia o patologicznym uzależnieniu od hazardu wśród pacjentów stosujących arypiprazol. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania i należy ich szczególnie monitorować.
Rzadkie przypadki występowania zaburzeń z gorączką, pobudzeniem, stanem splątania, drżeniem i nagłym skurczem mięśni (Zespół	Obserwowano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie w razie jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych lub leków, o których wiadomo, że zwiększają stężenia arypiprazolu.

serotoninowy)	
---------------	--

Brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie w okresie ciąży i laktacji	<p>Brak wystarczających danych dotyczących stosowania arypiprazolu u kobiet ciężarnych.</p> <p>Badania na zwierzętach nie mogą wykluczać potencjalnego toksycznego wpływu na rozwój.</p> <p>Istnieje potencjalne ryzyko dla ludzi.</p> <p>Arypiprazol nie powinien być stosowany w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne i tylko wtedy, kiedy spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.</p>
Stosowanie u dzieci	<p>Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania arypiprazolu u dzieci (< 15 lat). Z tego powodu, aż do uzyskania dalszych danych, stosowanie arypiprazolu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.</p> <p>Dotychczas nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży (< 18 lat) z pobudliwością związaną z zaburzeniami autystycznymi.</p> <p>Epizody maniakalne w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej: u młodszych pacjentów występuje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z arypiprazolem.</p> <p>Z tego powodu arypiprazol nie jest zalecany u pacjentów poniżej 13 lat.</p>

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

Wszystkie leki posiadają swoją charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) dostarczającą lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom ochrony zdrowia szczegółowe informacje o stosowaniu tego leku, zagrożeniach i zaleceniach dla ich zminimalizowania. Skrócona wersja tego dokumentu w języku niefachowym jest przedstawiona w postaci ulotki dołączanej do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach zwane są rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe sposoby minimalizacji ryzyka wdrożone przez produkt referencyjny:

Pakiet informacji dla pracowników służby zdrowia i pacjentów zostanie uzgodniony i będzie zawierał następujące elementy:

- Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta
- Materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia
- Materiały edukacyjne dla pacjentów i ich opiekunów

Komentarz RMS odnośnie dystrybucji materiałów edukacyjnych: „Nie zaleca się powtarzającej się dystrybucji materiałów.”

Wnioskodawca zobowiązany jest do dostarczenia materiałów w kraju członkowskim w przypadku, promocji wskazań pediatrycznych, jeśli materiały edukacyjne nie były wprowadzone wcześniej dla tej samej substancji czynnej i dla tego wskazania. „Dla produktu referencyjnego zostały spełnione wymagania dotyczące dystrybucji wymaganych materiałów edukacyjnych w krajach, gdzie wnioskodawca ubiegał się o otrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu *in Q2 2013 (4: CHMP assessment of procedure number EMEA/H/C/000471/II/0082; Document reference EMA/62007/2013.*”

Jednak ze względu na specyficzne wymagania poszczególnych państw członkowskich, potrzeba dystrybucji materiałów edukacyjnych będzie oceniana na żądanie władz krajowych.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Obawy dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
01	30 maja 2014	Pierwsza wersja	Pierwsza wersja
02	27 marca 2015	Istotne znane czynniki ryzyka <ul style="list-style-type: none"> • Objawy pozapiramidowe w tym późna dyskineza • Złośliwy zespół neuroleptyczny Istotne potencjalne czynniki ryzyka <ul style="list-style-type: none"> • Drgawki • Przyrost masy ciała • Senność/zmęczenie • Hiperglikemia/cukrzyca • Zdarzenia związane z samobójstwem • Niedociśnienie ortostatyczne • Dyslipidemia • Zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym • Zaburzenia przewodnictwa • Wzrost • Niskie stężenie prolaktyny u dzieci i młodzieży • Dysfagia (szczególnie dotyczy 	Uaktualnienie zgodnie z DCP

		<p>pacjentów ze schizofrenią)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nietolerancja laktozy (jeśli dotyczy) • Współwystępowanie ADHD • Interakcje z innymi lekami • Zwiększona śmiertelność i występowanie zdarzeń związanych z krążeniem mózgowym u pacjentów w podeszłym wieku z demencją • Chorobliwe uzależnienie od hazardu • Zespół serotoninowy • Działania niepożądane dotyczące wątroby <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie w okresie ciąży i laktacji • Stosowanie u dzieci i młodzieży 	
03	27 lipca 2015	Bez zmian	Uaktualnienie dotyczące dystrybucji materiałów szkoleniowych zgodnie z komentarzem CMS