

OGÓLNODOSTĘPNE PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM (RMP)

ARIPIPRAZOLE ORION

5 MG, 10 MG, 15 MG ORAZ 30 MG

TABLETKI

ARIPIPRAZOLUM

ORION CORPORATION

DATA: 24.04.2015, WERSJA 1.3

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I

Zgłaszane wskaźniki zachorowalności na chorobę afektywną dwubiegunową typu I są zróżnicowane, co wynika z różnic pomiędzy poszczególnymi praktykami psychiatrycznymi i pomiędzy kryteriami definiującymi poszczególne zaburzenia afektywne dwubiegunowe oraz wielorakości objawów choroby afektywnej dwubiegunowej w określonym czasie (przewlekła lub nawracająca). W zależności zatem od rejonu geograficznego oraz kryteriów zastosowanych podczas rozpoznania szacuje się, że od 1% do 6% populacji osób dorosłych może cierpieć na zaburzenia afektywne dwubiegunowe. W związku z trudnościami i różnicami w podejściu do diagnozowania epizodów manii dwubiegunowej u dzieci rozpoznanie choroby afektywnej dwubiegunowej typu I/manii u pacjentów pediatrycznych, zwłaszcza w wieku poprzedzającym okres dojrzewania, jest złożone i wzbudza kontrowersje. Dlatego też zgłaszane dane dotyczące częstości występowania manii dwubiegunowej u dzieci i młodzieży są bardzo zróżnicowane i niepewne, a rozpiętość szacunkowych wartości w skali światowej wynosi od <1% – 2% do nawet 27%.

Choroba afektywna dwubiegunowa dotyka mężczyzn równie często jak kobiety, jednak w przypadku pacjentów przed okresem dojrzewania częściej zapadają na nią chłopcy. Najpoważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby dwubiegunowej jest jej obecność w wywiadzie rodzinnym. Chociaż choroba pojawia się w różnym wieku, w przypadku mężczyzn zazwyczaj występuje wcześniej. Częstość zachorowań na manię osiąga najwyższe wartości w grupie młodych dorosłych, lecz schorzenie to może wystąpić wcześniej lub nawet później w wieku dorosłym. Wcześniejsze zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową są związane z ostrzejszym przebiegiem choroby. Ponadto ponad 50% osób może przejawiać zachowania agresywne w przebiegu pierwszego epizodu manii dwubiegunowej.

Samobójstwa i choroby towarzyszące stanowią poważne zagrożenia dla pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i przyczyniają się do wysokiego wskaźnika śmiertelności w tej grupie pacjentów. Ocenia się, że ryzyko samobójstwa u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową jest od 15 do 22 razy wyższe niż w populacji ogólnej.

Schizofrenia

Schizofrenia występuje stosunkowo rzadko, u < 1% populacji, jednak występują znaczące różnice pomiędzy częstością zachorowań w różnych krajach. Częstość zachorowań charakteryzuje się znaczną

heterogenicznością pod względem płci, wieku, grupy etnicznej i rejonu geograficznego. Międzynarodowe dane wskazują na wartości od 7,7 do 43/100 000/rok, a szacunkowa mediana zachorowań wynosi 15,2/100 000/rok.

Schizofrenia występuje około 4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, a w przypadkach, gdy rozwój choroby uważa się za sporadyczny, pierwsze objawy występują wcześniej u mężczyzn (objawy pojawiają się średnio w okolicy 20. roku życia) niż u kobiet (objawy pojawiają się średnio około 25.–29. roku życia). Za to w przypadkach, gdy krewny pierwszego stopnia pacjenta cierpi na schizofrenię (tj. gdy występuje genetyczna predyspozycja do schizofrenii), pierwsze objawy pojawiają się w podobnym czasie u obu płci. Prognoza dotycząca schizofrenii jest mniej pomyślna w przypadku choroby pojawiającej się we wcześniejszym okresie życia.

Przypadki zachorowań w wywiadzie rodzinnym stanowią udowodniony czynnik ryzyka zachorowania na schizofrenię. Ponadto wśród mniejszości etnicznych częstość zachorowań na schizofrenię jest dwu- lub nawet pięciokrotnie wyższa, co może być częściowo uzasadnione czynnikami psychospołecznymi, takimi jak niski status socjoekonomiczny, marginalizacja społeczna lub odmienność, dyskryminacja i stres związany z integracją kulturową.

Szacuje się, że w skali światowej schizofrenia wpływa na skrócenie przewidywanej długości życia średnio o 10 lat. Przyczyny odnotowywanej podwyższonej śmiertelności są przypisywane samemu zaburzeniu psychicznemu, jak również niezdrowemu stylowi życia (niewłaściwa dieta, palenie, nadużywanie alkoholu lub innych substancji) pacjentów ze schizofrenią. Ocenia się, że w przypadku pacjentów cierpiących na schizofrenię ryzyko samobójstwa jest ok. 9 razy wyższe niż w populacji ogólnej, a samobójstwa stanowią najpoważniejszą pojedynczą przyczynę podwyższonej śmiertelności wśród osób ze schizofrenią. Współczynnik samobójstw jest znacząco wyższy wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Najczęściej popełniane są one w rok po rozpoznaniu schizofrenii. Przedwczesne zgony wśród pacjentów ze schizofrenią przypisuje się również różnym współtowarzyszącym schorzeniom psychiatrycznym i medycznym, które występują w tej populacji.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Arypiprazol należy do grupy leków przeciwpsychotycznych. Stosuje się go w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 15. roku życia, u których objawy choroby obejmują halucynacje słuchowe, wzrokowe i czuciowe, podejrzliwość, błędne przekonania, niespójną mowę oraz behawioralną i emocjonalną płaskość. Osoby cierpiące na to schorzenie mogą również odczuwać przygnębienie, poczucie winy, lęk lub napięcie.

Arypiprazol stosuje się w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 13. roku życia, u których występują objawy takie jak uczucie pobudzenia, nadmierna energia, znacznie obniżone zapotrzebowanie na sen, słowotok i gonitwa myśli, a niekiedy znaczna drażliwość. W przypadku dorosłych lek zapobiega również nawrotom schorzenia u pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie arypiprazolem.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Arypiprazol jest wskazany w leczeniu epizodów manii o umiarkowanym lub ciężkim natężeniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I oraz w zapobieganiu występowaniu epizodom manii u dorosłych, którzy doświadczają głównie epizodów manii, a którzy odpowiadają na terapię z wykorzystaniem arypiprazolem.

U pacjentów pediatrycznych arypiprazol jest wskazany w następujących przypadkach:

- w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii przez okres do 12 tygodni u młodzieży w wieku od 13 lat z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (UE);
- w leczeniu schizofrenii w UE (15–17 lat).

W ramach tych wskazań arypiprazol został przebadany u wielu pacjentów różnych ras, płci i w różnym wieku.

Kilka z badań klinicznych przeprowadzono z udziałem szerszej populacji niż pacjenci z powyższymi wskazaniami. Badania były ograniczone w następujący sposób.

Dzieci

- Schizofrenia: aripiprazol nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze schizofrenią poniżej 15. roku życia ze względu na brak wyczerpujących danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie pacjentów.
- Epizody manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży: młodszy pacjenci są objęci podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (DN) w związku ze stosowaniem aripiprazolu; lek ten zatem nie jest polecany dla pacjentów poniżej 13. roku życia.

Pacjenci w podeszłym wieku

- Nie ustalono skuteczności aripiprazolu w leczeniu schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów od 65. roku życia.
- Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby są niewystarczające, by umożliwić ustalenie zaleceń. Należy zachować ostrożność, ustalając dawki dla tej grupy pacjentów.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zagrożenia rozpoznane

Zagrożenia	Aktualny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, zwłaszcza twarzy (objawy pozapiramidowe [extrapyramidal symptoms -EPS], między innymi dyskineza późna)	Zaburzenie pozapiramidowe jest to często występujące działanie niepożądane (częstotliwość: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dorosłych przyjmujących aripiprazol, pojawiające się z jeszcze większą częstotliwością (18,4%) u młodzieży w wieku od 13 lat w toku badań klinicznych. Dyskineza późna: w badaniach klinicznych trwających przez rok lub krócej zdarzały się rzadkie zgłoszenia związanej z leczeniem dyskinezy występującej w trakcie stosowania aripiprazolu. Inne EPS: w badaniach klinicznych z zastosowaniem aripiprazolu u pacjentów pediatrycznych odnotowano przypadki akatyzji oraz parkinsonizmu.	Tak, obniżając dawkę aripiprazolu oraz dodając leki antycholinergiczne. W przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów u pacjentów leczonych aripiprazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.
Wysoka gorączka, sztywność mięśni, splątanie, potliwość, zmiany dotyczące tętna, akcji serca i ciśnienia krwi (złośliwy zespół neuroleptyczny neuroleptic malignant syndrome- [NMS]).	NMS jest to potencjalnie śmiertelny zespół objawów związanych ze stosowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano przypadki NMS w związku ze stosowaniem aripiprazolu. Objawy kliniczne NMS obejmują: gorączkę, sztywność mięśni, zmiany stanu świadomości i niestabilność układu autonomicznego (nieregularny puls lub ciśnienie krwi, tachykardia, nadmierna potliwość i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe oznaki mogą obejmować podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej (CPK), mioglobinurię (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek.	Tak, monitorując pacjenta pod kątem wczesnych objawów. Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy NMS lub niewyjaśniona wysoka gorączka bez innych objawów klinicznych NMS, należy przerwać stosowanie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu.

	Zgłaszano jednak również podwyższony poziom CPK oraz rabdmiolizę niepowiązane z NMS.	
--	--	--

Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenia	Wiedza na ten temat (w tym znajomość przyczyny, z której wynika potencjalne zagrożenie)
Napady drgawkowe (napady padaczkowe)	W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano przypadki napadów padaczkowych w związku ze stosowaniem arypiprazolu. W związku z tym arypiprazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z padaczką lub stanami związanymi z drgawkami w wywiadzie.
Wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia/cukrzyca)	U pacjentów leczonych atypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, m.in. arypiprazolem, zgłaszano występowanie hiperglikemii, w niektórych przypadkach skrajnej i związanej z kwasicą ketonową, śpiączką hiperosmolarną lub zgonem. Otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym stanowią czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjentów do poważnych powikłań. W badaniach klinicznych z wykorzystaniem arypiprazolu nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy częstością występowania reakcji niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycy) lub nieprawidłowych wartości glikemii w badaniach laboratoryjnych wśród pacjentów stosujących lek a częstością ich występowania wśród pacjentów przyjmujących placebo. Nie są dostępne szczegółowe szacunki dotyczące ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z hiperglikemią u pacjentów stosujących arypiprazol lub inne nietypowe środki przeciwpsychotyczne, które umożliwiałyby przeprowadzenie bezpośrednich porównań. U pacjentów leczonych przy pomocy każdego preparatu przeciwpsychotycznego, także arypiprazolu, należy prowadzić obserwację pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia lub osłabienie), a pacjenci, u których występuje cukrzyca lub czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy, powinni być regularnie monitorowani w celu wykrycia ewentualnego pogorszenia kontroli poziomu glukozy.
Zdarzenia związane z samobójstwem	Występowanie skłonności samobójczych jest nieodłącznie związane z chorobami psychicznymi oraz zaburzeniami nastroju, w niektórych przypadkach są one zgłaszane na wczesnym etapie stosowania terapii przeciwpsychotycznej lub przy jej zmianie, także podczas leczenia za pomocą arypiprazolu. Terapii przeciwpsychotycznej powinna towarzyszyć uważna obserwacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Wyniki badania epidemiologicznego sugerują, że w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi stosowanie arypiprazolu wśród pacjentów ze schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową nie jest związane z podwyższonym ryzykiem występowania skłonności samobójczych.
Zawroty głowy lub omdlenia po zbyt pośpiesznej zmianie pozycji z siedzącej lub leżącej na stojącą (hipotensja ortostatyczna)	Hipotensja ortostatyczna jest rzadką reakcją niepożądaną (częstotliwość: od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dorosłych stosujących arypiprazol, a jednocześnie często występującą reakcją niepożądaną (częstotliwość od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u młodzieży w wieku od 15. roku życia leczonej arypiprazolem w badaniach klinicznych. Leki przeciwpsychotyczne, między innymi arypiprazol, mogą intensyfikować działanie leków stosowanych na obniżenie ciśnienia. Należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach przeciwnadciśnieniowych.
Nieprawidłowa ilość lipidów we krwi (dyslipidemia)	W zbiorczej analizie parametrów dotyczących lipidów zebranych w wyniku kontrolowanych placebo badań klinicznych przeprowadzanych z udziałem dorosłych nie wykazano klinicznie istotnych zmian w stężeniu całkowitego cholesterolu, trójglicerydów, HDL oraz LDL na skutek stosowania arypiprazolu. Niepożądane zmiany w stężeniu lipidów obserwowano u pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Przyrost masy ciała	U pacjentów przyjmujących aripiprazol obserwowano przyrost masy ciała. W badaniu klinicznym młodzi pacjenci, którzy otrzymywali aripiprazol przez ponad 12 tygodni, przytyli o 2,4 kg, podczas gdy u osób przyjmujących placebo przyrost masy ciała wyniósł 0,2 kg.
Senność i zmęczenie (działania niepożądane [DN] związane z sennością i zmęczeniem)	W badaniach klinicznych zaobserwowano objawy zmęczenia, znużenia i senności podczas terapii z wykorzystaniem aripiprazolu. Z tego powodu odradza się pacjentom prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych do momentu poznania, w jaki sposób aripiprazol na nich wpływa.

Brakujące informacje

Zagrożenia	Aktualny stan wiedzy
Stosowanie w okresie ciąży lub laktacji	<p>Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań nad stosowaniem aripiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano wrodzone anomalie, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy ich występowaniem a stosowaniem aripiprazolu. W wyniku badań na zwierzętach nie wykluczono potencjalnego toksycznego wpływu na rozwój płodu. Należy poradzić pacjentom, żeby poinformowali lekarza o istniejącej lub planowanej ciąży w trakcie terapii z zastosowaniem aripiprazolu. Ze względu na niedostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi oraz obawy związane z wynikami badań nad rozrodczością zwierząt nie należy stosować aripiprazolu u kobiet w ciąży, chyba że oczekiwane korzyści wyraźnie uzasadniają podjęcie potencjalnego ryzyka dla płodu.</p> <p>U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu, w trzecim trymestrze ciąży pojawia się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub odstawiennych o różnym stopniu nasilenia i czasie utrzymywania się po porodzie. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej oraz zaburzeń karmienia. Z tego względu należy stosować ścisły monitoring noworodków. Aripiprazol przenika do mleka matki. Pacjentki stosujące aripiprazol nie powinny karmić piersią.</p>
Stosowanie u pacjentów pediatrycznych	<p>Aripiprazol jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u młodzieży od 15. roku życia i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią poniżej 15. roku życia ze względu na brak wyczerpujących danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.</p> <p>Aripiprazol jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku od 13. roku życia i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową poniżej 13. roku życia ze względu na brak wyczerpujących danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.</p>

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

Każdy produkt leczniczy opisany jest w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia informacji na temat stosowania leku, związanego z nim ryzyka oraz zaleceń dotyczących minimalizacji tego ryzyka. Ulotka dla pacjenta (PL) zawiera skróconą wersję tego dokumentu. Środki ostrożności opisane w tych dokumentach określone są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka. Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta, dotyczące produktu leczniczego Aripiprazole Orion, są dostępne na stronie internetowej agencji krajowej.

Lek ten objęty jest też szczególnymi warunkami i ograniczeniami w związku z bezpiecznym i skutecznym stosowaniem (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka).

Dotyczą one następujących zagrożeń: wystąpienia EPS, przyrostu masy ciała oraz DN związanych z sennością i zmęczeniem.

Mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, zwłaszcza twarzy (objawy pozapiramidowe)/ przyrost masy ciała/ działania niepożądane związane z sennością i zmęczeniem

Środek/środki minimalizacji ryzyka

Cel i uzasadnienie

Aby pacjenci/opiekunowie i pracownicy służby zdrowia byli świadomi ryzyka wystąpienia EPS, przyrostu masy ciała i DN związanych z sennością/zmęczeniem oraz procedur związanych z właściwym kontrolowaniem tego ryzyka, w celu ograniczenia występowania oraz nasilenia w/w działań niepożądanych.

Główne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka

Edukacja pracowników służby zdrowia oraz pacjentów w zakresie choroby afektywnej dwubiegunowej u młodzieży w wieku od 13. roku życia i stałej oceny EPS, przyrostu masy ciała i DN związanych z sennością/zmęczeniem:

- materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia zapewniane lekarzom przepisującym produkty lecznicze, aby wyraźnie podkreślić potrzebę uważnego uwzględnienia wskazań dotyczących przedziału wiekowego, dawki oraz czasu trwania terapii przed przepisaniem arypiprazolu pacjentowi pediatrycznemu z chorobą afektywną dwubiegunową. Ponadto należy prowadzić stały nadzór i ocenę przyrostu masy ciała, EPS oraz DN związanych z sennością i zmęczeniem.
- informacje zawarte w broszurze dla pacjenta pomogą pacjentom lepiej zrozumieć i rozpoznawać poszczególne działania niepożądane.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu (jeżeli dotyczy)

Nie ma zastosowania.

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

Nie ma zastosowania.