

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Schizofrenia:

Schizofrenia to choroba charakteryzująca się szerokim zakresem objawów wpływających na emocje, nastrój, zachowanie, postrzeganie, myślenie, mowę, aktywność motoryczną. Schizofrenia dotyka niespełna 1% populacji w pewnym momencie życia. Szacuje się, że zgłaszanych jest około 15 zachorowań na 100000 osób badanej populacji rocznie. Wskaźniki zapadalności na schizofrenię są wyższe u mężczyzn niż u kobiet (stosunek mężczyzn do kobiet 1.4:1). U chorych na schizofrenię ryzyko zgonu jest dwu- lub trzykrotnie wyższe. W badaniu opisywano szczyt zapadalności u mężczyzn występujący między 20. a 24. rokiem życia, natomiast u kobiet między 29. a 32. rokiem życia. Do czynników ryzyka schizofrenii należą występowanie tego zaburzenia w rodzinie, zaawansowany wiek ojca, powikłania położnicze (związane z porodem) oraz nadużywanie narkotyków takich jak środki pobudzające i marihuana. Schizofrenia częściej występuje rodzinnie i istnieje znaczna różnica w zapadalności na schizofrenię; środowiska miejskie, płęmska i migracja wiążą się z wyższym ryzykiem wystąpienia tej choroby [Tandon R *et al*, 2008; Mcgrath J *et al*, 2008; Stilo SA & Murray RM, 2010; Esan OB *et al*, 2012].

Zaburzenie dwubiegunowe

Zaburzenie dwubiegunowe to epizodyczne, ale trwające całe życie zaburzenie nastroju o określonym przebiegu klinicznym. Zaburzenia dwubiegunowe typu I i typu II różnią się między sobą w zależności od obecności lub nieobecności epizodów maniakalnych. W wikszości badań prowadzonych w Europie zgłaszano 12-miesięczne szacunkowe dane wynoszące około 1% z prawie podobną częstością występowania u mężczyzn i kobiet. Najczęściej opisywany wiek w chwili wystąpienia pierwszego epizodu zaburzenia dwubiegunowego przypada między 20. a 30. rokiem życia. Często podejmowanych prób samobójczych u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym waha się między 21% a 54%. Najczęstszymi chorobami powiązanymi z zaburzeniami dwubiegunowymi występującymi u pacjentów z tymi chorobami są zaburzenia lękowe oraz nadużywanie substancji i alkoholu. Zaburzenie dwubiegunowe to choroba przebiegająca z

wielokrotnymi nawrotami, których należy spodziewać się w ciągu życia pacjenta, średnio jeden epizod co kilka lat [Pini S *et al*, 2005; Fajutrao L *et al*, 2009].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Mając na uwadze, że jest to produkt generyczny, nie prowadzono żadnych kluczowych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania leku AripiprazoleAmneal w postaci tabletek o mocach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg. Dostępna literatura medyczna jest niewystarczająca, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego AripiprazoleAmneal w postaci tabletek o mocach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg w proponowanych wskazaniach terapeutycznych.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak jest dostępnych wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności aripiprazolu u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat. Nie określono skuteczności aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku od 65 lat. Nie ma wystarczających informacji na temat stosowania aripiprazolu u kobiet w ciąży. Istnieją ograniczone informacje na temat pacjentów z ciążami z zaburzeniami czynności w ciąży.

VI.2.4 Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Istotnie zidentyfikowane zagrożenia:

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
Zespół pozapiramidowy (extrapiramidal syndrome-EPS), w tym dyskineza późna	W badaniach klinicznych aripiprazolu u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki aktyzji i parkinsonizmu. Jeśli u pacjenta leczonego aripiprazolem pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy	Tak, pacjent powinien niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli występuje lub kiedykolwiek wystąpiło u pacjenta którekolwiek z następujących schorzeń lub

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>rozważyć zmniejszenie dawki i cięś monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>W badaniach klinicznych o czasie trwania nieprzekraczającym jednego roku odnotowano niezbyt częste przypadki dyskinez pojawiających się w trakcie leczenia aripiprazolem. Jeśli u pacjenta leczonego aripiprazolem pojawi się objawy podmiotowe i przedmiotowe dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy te mogą się przejściowo nasilić po odstawieniu leku. Mogą też pojawić się po raz pierwszy dopiero po odstawieniu leku.</p> <p>Schizofrenia: W 52 tygodniowym badaniu z grup kontrolnych u pacjentów leczonych aripiprazolem stwierdzono ogólnie niższe występowanie (25,8%) objawów pozapiramidowych, w tym parkinsonizmu, akatyzji, dystonii i dyskinez, niż u pacjentów leczonych haloperidolem (57,3%). W 26 tygodniowym badaniu z grup kontrolnych otrzymujących placebo stwierdzono występowanie objawów pozapiramidowych wyniosła 19% u pacjentów leczonych aripiprazolem i</p>	<p>chorób: mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, zwłaszcza twarzy.</p>

Zagro enie	Co ju wiadomo	Mo liwo ci zapobiegania
	<p>13,1% u pacjentów otrzymuj cych placebo. W innym , trwaj cym 26 tygodni badaniu z grup kontroln cz sto wyst powania objawów pozapiramidowych wyniosła 14,8% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 15,1% u pacjentów otrzymuj cych olanzapin .</p> <p>Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I: W 12-tygodniowym badaniu z grup kontroln cz sto wyst powania objawów pozapiramidowych wyniosła 23,5% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 53,3% u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu cz sto wyst powania objawów pozapiramidowych wyniosła 26,6% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 17,6% u pacjentów leczonych litem. W długookresowym, trwaj cym 26 tygodni badaniu z grup kontroln otrzymuj c placebo cz sto wyst powania objawów pozapiramidowych wyniosła 18,2% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 15,7% u pacjentów otrzymuj cych placebo.</p>	

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>W badaniach z grup kontrolnych otrzymujących placebo czy stosowaniu wystąpienia akatyzi u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym wyniosła 12,1% w przypadku podawania aripirazolu i 3,2% w przypadku podawania placebo. U pacjentów ze schizofrenii czy stosowaniu wystąpienia akatyzi wyniosła 6,2% w przypadku podawania aripirazolu i 3,0% w przypadku podawania placebo. Efekt wspólny dla wszystkich substancji czynnych należących do tej grupy farmakologicznej: Objawy dystonii — zaburzenia cechujące się długotrwałe utrzymujące się nieprawidłowymi skurczami różnorodnych grup mięśniowych — mogą pojawiać się u podatnych pacjentów w okresie pierwszych kilku dni przyjmowania leczenia. Objawy dystonii obejmują: skurcz mięśni szyi, czasem postępujący aż do pojawienia się uczucia ciskania w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i/lub skurczami mięśni języka prowadzące do jego wystawiania z jamy ustnej. Choć objawy te mogą pojawić się przy niskich dawkach, to pojawiają się one częściej i z większym nasileniem w</p>	

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>przypadku stosowania silnie działających leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji lub stosowania ich w większych dawkach. Wiąże się z ryzyko wystąpienia ostrej dystonii stwierdzano u osób płci męskiej i w młodszych grupach wiekowych.</p> <p>Schizofrenia u młodzieży w wieku od 15 lat</p> <p>W trwającym krótko badaniu z grup kontrolnych otrzymujących placebo prowadzonym z udziałem 302 nastoletnich pacjentów (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią stwierdzano występowanie i rodzaj stwierdzanych działań niepożądanych były podobne do działań niepożądanych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących działań niepożądanych, które występowały częściej u nastolatków leczonych aripiprazolem niż u dorosłych leczonych aripiprazolem (i częściej niż w przypadku stosowania placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe — które stwierdzano bardzo często (1/10), a także suchość w jamie ustnej,</p>	

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>wzmocnienie łaknienia i niedociążenia ortostatycznego — które stwierdzano często (1/100 do <1/10).</p>	
<p>Złoty zespół neuroleptyczny (ZZN)</p>	<p>Złoty zespół neuroleptyczny (ZZN) to potencjalnie zagrożenie życia zespół objawów związanych ze stosowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. W badaniach klinicznych przypadki złotego zespołu neuroleptycznego podczas leczenia aripirazolem notowano rzadko. Objawy kliniczne złotego zespołu neuroleptycznego obejmują wysokie gorączki, sztywność mięśni, zmieniony stan psychiczny oraz objawy świadczące o niestabilności układu autonomicznego (nieregularne tętno lub niestabilne ciśnienie tętnicze, częste skurczki, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej, mioglobinurię (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek. Opisywano te przypadki zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizy niekoniecznie związane z złotym zespołem neuroleptycznym. Jeśli u pacjenta pojawią się objawy podmiotowe i</p>	<p>Tak, pacjent powinien niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi u pacjenta sztywność mięśni z wysoką gorączką, poceniem się, zmienionym stanem psychicznym lub bardzo szybkim lub nieregularnym czynnością serca.</p>

Zagro enie	Co ju wiadomo	Mo liwo ci zapobiegania
	<p>przedmiotowe wskazuj ce na zło liwy zespół neuroleptyczny lub je li wyst pi wysoka gor czka o niejasnej etiologii bez towarzyszc ych objawów klinicznych zło liwego zespołu neuroleptycznego, nale y wówczas odstawi wszystkie stosowane przez pacjenta przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, wł cznie z arypiprazolem.</p>	

Istotne potencjalne zagro enia

Zagro enie	Co ju wiadomo
Napady drgawkowe	<p>W badaniach klinicznych, podczas leczenia arypiprazolem, notowano niezbyt cz ste przypadki napadów drgawkowych. W zwi zku z powy szym arypiprazol nale y stosowa z zachowaniem ostro no ci u pacjentów, u których w przeszło ci wyst powały napady drgawkowe lub u których wyst puj obecnie schorzenia wi ce si z wyst powaniem napadów drgawkowych.</p>
Hiperglikemia/cukrzyca	<p><i>Pacjenci w podeszłym wieku z psychoz w przebiegu ot pienia</i></p> <p>U pacjentów przyjmuj cych atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym arypiprazol, opisywano przypadki hiperglikemii, u cz ci pacjentów bardzo wysokiej i prowadz cej do kwasicy ketonowej, pi czki hiperosmolarnej lub zgonu. W ród czynników ryzyka mog cych predysponowa pacjentów do ci kich powikła wymienia si otyło i rodzinne obci enie cukrzyc . W badaniach klinicznych dotycz cych arypiprazolu nie stwierdzono znamiennych ró nic w porównaniu z placebo w</p>

Zagro enie	Co ju wiadomo
	<p>cz sto ci wyst powania działa niepo danych zwi zanych z hiperglikemi (w tym cukrzycy) czy cz sto ci wyst powania nieprawidłowych warto ci glikemii. Nie s dost pne dane precyzyjnie szacuj ce ryzyko wyst powania działa niepo danych zwi zanych z hiperglikemi u pacjentów leczonych arypiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, aby mo liwe było dokonanie bezpo rednich porówna mi dzy tymi lekami. Pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, nale y obserwowa pod k tem pojawiaj cych si u nich objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja- wzmo one pragnienie, wielomocz, wzmo one łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzyc lub czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy nale y regularnie bada pod k tem ewentualnego pogorszenia si stopnia wyrównania glikemii.</p>
Zdarzenia samobójcze	<p>Wyst powanie zachowa samobójczych jest nieodł cznym elementem zaburze psychotycznych i zaburze nastroju, a w niektórych przypadkach opisywano je zaraz po rozpocz ciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia arypiprazolem (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka leczenie przeciwpsychotyczne powinno by prowadzone w warunkach cisłego nadzoru. Wyniki przeprowadzonego badania epidemiologicznego wskazuj na niewyst powanie wi ksze go ryzyka my li i zachowa samobójczych w przypadku stosowania arypiprazolu w porównaniu do analogicznego ryzyka w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych u dorosłych pacjentów ze schizofreni lub zaburzeniem dwubiegunowym. Brak jest wystarczaj cych danych dotycz cych dzieci i młodzie y, aby mo na było oszacowa to</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>ryzyko u pacjentów w młodszym wieku (w wieku poniżej 18 lat), choć istnieją dowody wskazujące na utrzymywanie się ryzyka popełnienia samobójstwa również po upływie pierwszych 4 tygodni leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem.</p>
Niedociętnienie ortostatyczne	<p>Arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia (zawałem mięśnia sercowego lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie, niewydolnością serca lub zaburzeniami przewodzenia), chorobami naczyńiowymi mózgu, stanami predysponującymi do niedociętnienia (odwodnienie, hipowolemia, przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu hipotensyjnym) lub nadciężnieniu tętniczego, w tym nadciężnieniu tętniczego w fazie przyspieszonej i nadciężnieniu złośliwego.</p> <p>Schizofrenia u młodzieży w wieku od 15 lat</p> <p>W trwającym krótkobadaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym z udziałem 302 nastoletnich pacjentów (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią czysto występowania i rodzaj stwierdzanych działań niepożądanych były podobne do działań niepożądanych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących działań niepożądanych, które występowały częściej u nastolatków leczonych arypiprazolem niż u dorosłych leczonych arypiprazolem (i częściej niż w przypadku stosowania placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowych — które stwierdzano bardzo często (1/10), a także suchota w jamie ustnej, wzmocnienie łaknienia i niedociętnienie ortostatyczne — które stwierdzano często (1/100 do <1/10).</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
Dyslipidemia	<p>Porównania pacjentów otrzymujących arypiprazol z pacjentami otrzymującymi placebo pod względem procentowego występowania istotnych klinicznie odchyleń w zakresie rutynowo oznaczanych parametrów laboratoryjnych i parametrów gospodarki lipidowej (patrz punkt 5.1 ChPL) nie ujawniło żadnych istotnych z medycznego punktu widzenia różnic. Zwyciężyli aktywność CPK (fosfokinazy kreatynowej), generalnie przejściowe i bezobjawowe, stwierdzano u 3,5% pacjentów leczonych arypiprazolem i 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p><i>Parametry gospodarki lipidowej</i></p> <p>W analizie zbiorczej badań klinicznych z grup kontrolnych otrzymujących placebo przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów nie stwierdzono, aby arypiprazol indukował jakiegokolwiek klinicznie istotne zmiany stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL czy LDL.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cholesterol całkowity: częstość występowania zmiany stężenia tego parametru z poziomu prawidłowego (<5,18 mmol/l) do podwyższonego (>6,22 mmol/l) wyniosła 2,5% dla arypiprazolu i 2,8% dla placebo, przy czym średnia zmiana wartości tego parametru w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,15 mmol/l (95% CI: od -0,182 do -0,115) dla arypiprazolu i -0,11 mmol/l (95% CI: od -0,148 do -0,066) dla placebo. – Triglicerydy na czczo: częstość występowania zmiany stężenia tego parametru z poziomu prawidłowego (<1,69 mmol/l) do podwyższonego (>2,26 mmol/l) wyniosła 7,4% dla arypiprazolu i 7,0% dla placebo, przy czym średnia zmiana wartości tego parametru w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,11 mmol/l (95% CI: od -0,182 do -0,046) dla

Zagro enie	Co ju wiadomo
	<p>arypiprazolu i -0,07 mmol/l (95% CI: od -0,148 do +0,007) dla placebo.</p> <p>– HDL: cz sto wyst powania zmiany st enia tego parametru z poziomu prawidłowego (1,04 mmol/l) do podwy szonego (<1,04 mmol/l) wyniosła 11,4% dla arypiprazolu i 12,5% dla placebo, przy czym rednia zmiana warto ci tego parametru w stosunku do warto ci pocz tkowej wyniosła -0,03 mmol/l (95% CI: od -0,046 do -0,017) dla arypiprazolu i -0,04 mmol/l (95% CI: od -0,056 do -0,022) dla placebo.</p> <p>– LDL na czczo: cz sto wyst powania zmiany st enia tego parametru z poziomu prawidłowego (<2,59 mmol/l) do podwy szonego (4,14 mmol/l) wyniosła 0,6% dla arypiprazolu i 0,7% dla placebo, przy czym rednia zmiana warto ci tego parametru w stosunku do warto ci pocz tkowej wyniosła -0,09 mmol/l (95% CI: od -0,139 do -0,047) dla arypiprazolu i -0,06 mmol/l (95% CI: od -0,116 do -0,012) dla placebo.</p>
Zwi kszenie masy ciała	<p>Zwi kszenie masy ciała to objaw cz sto obserwowany u chorych na schizofreni i mani dwubiegunow ze wzgl du na współistnienie innych schorze , stosowanie leków przeciwpsychotycznych powoduj cych zwi kszenie masy ciała i niewła ciwy tryb ycia, który mo e prowadzi do powa nych powikła . Zwi kszenie masy ciała opisywano w okresie porejestracyjnym u pacjentów przyjmuj cych arypiprazol. Zwykle objaw ten obserwowany jest u pacjentów, u których wyst puj istotne czynniki ryzyka, np. cukrzyca, zaburzenia czynno ci tarczycy lub gruczolak przysadki mózgowej. W badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby arypiprazol powodował istotne klinicznie zwi kszenie masy</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1ChPL). W badaniach klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z manią dwubiegunową stwierdzono, że stosowanie arypiprazolu wiąże się ze zwiększeniem masy ciała po upływie 4 tygodni leczenia. U nastoletnich pacjentów z manią dwubiegunową należy w związku z tym monitorować masę ciała. W przypadku stwierdzenia klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8ChPL).</p> <p>Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku od 13 lat i starszych</p> <p>Czestość występowania i rodzaj działań niepożądanych u nastoletnich pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I były podobne do tych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: występowanie bardzo często (1/10) — senności (23,0%), zaburzeń pozapiramidowych (18,4%), akatyzji (16,0%) i zmęczenia (11,8%); występowanie często (1/100 do <1/10) bólu nadbrzusza, przyspieszonej częstości akcji serca, zwiększenia masy ciała, wzmożonego łaknienia, drobnych mimowolnych skurczów mięśni oraz dyskinez.</p> <p>Średnia zmiana masy ciała u pacjentów nastoletnich z zaburzeniem dwubiegunowym typu I wyniosła: 2,4 kg po 12 tygodniach i 5,8 kg po 30 tygodniach otrzymywania arypiprazolu oraz 0,2 kg po 12 tygodniach i 2,3 kg po 30 tygodniach otrzymywania placebo.</p> <p>W okresie prerejestracyjnym stwierdzono wymienione poniżej działania niepożądane. Częstość występowania tych działań jest uznawana za nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>W badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby aripiprazol powodował istotne klinicznie zwiększenie masy ciała. W 26-tygodniowym, międzynarodowym badaniu klinicznym z grup kontrolną otrzymującą olanzapinę, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenii, w którym to badaniu głównym punktem badawczym było zwiększenie masy ciała, stwierdzono statystycznie mniejszą liczbę pacjentów ze zwiększeniem masy ciała o co najmniej 7% wartości początkowej (czyli o co najmniej 5,6 kg dla średniej początkowej masy ciała wynoszącej ok. 80,5 kg) w przypadku aripiprazolu (n = 18, co stanowiło 13% pacjentów kwalifikujących się do oceny) niż w przypadku olanzapiny (n = 45, co stanowiło 33% pacjentów kwalifikujących się do oceny).</p>
<p>Senno /zmniejszenie</p>	<p>Omawiany produkt leczniczy należy stosować jak najkrócej, przez minimalny okres konieczny do opanowania objawów, przy czym okres ten nie może być dłuższy niż 12 tygodni. W przypadku dawek większych niż 10 mg/dob nie wykazano zwiększonej skuteczności, a stosowanie dawki dobowej wynoszącej 30 mg wiąże się ze znacznie częstszym występowaniem istotnych działań niepożądanych obejmujących zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi, senno, zmniejszenie i zwiększenie masy ciała. Dawki większe niż 10 mg/dob należy zatem stosować w wyjątkowych przypadkach i w warunkach ścisłej obserwacji stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Noworodki poddane ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne (w tym aripiprazol) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub odstawiennych, które mogą mieć</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p> różnego nasilenia i które mogą różnie długo utrzymywać się po porodzie. Opisywano przypadki pobudzenia psychoruchowego, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń przyjmowania pokarmu. W związku z powyższym stan noworodków powinno się uważnie monitorować. </p> <p> Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, pacjentów, którym przepisuje się aripiprazol, należy przestrzec przed obsługiwaniem niebezpiecznych maszyn, w tym pojazdów mechanicznych, dopóki nie nabiorą pewności, że przyjmowany przez nich lek nie wywiera niekorzystnego działania. U dzieci i młodzieży z zaburzeniem dwubiegunowym typu I częściej niż u innych występuje senność i zmęczenie. </p> <p> W trwającym krótko badaniu z grup kontrolnych otrzymano placebo prowadzonym z udziałem 302 nastoletnich pacjentów (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią często występowania i rodzaj stwierdzanych działań niepożądanych były podobne do działań niepożądanych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących działań niepożądanych, które występowały częściej u nastolatków leczonych aripiprazolem niż u dorosłych leczonych aripiprazolem (i częściej niż w przypadku stosowania placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe — które stwierdzano bardzo często (1/10), a także suchota w jamie ustnej, wzmożonego łaknienia i niedociętnienia ortostatycznego — które stwierdzano często (1/100 do <1/10). </p> <p> <i>Epizody maniackalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku od 13 lat i starszych</i> </p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>Człowiek występowania i rodzaj działań niepożądanych u nastoletnich pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I były podobne do tych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: występujących bardzo często (1/10) — senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowych (18,4%), akatyzi (16,0%) i zmniejszenia (11,8%); występujących często (1/100 do <1/10) bólu nadbrzusza, przyspieszonej częstości akcji serca, zwiększenia masy ciała, wzmożonego łaknienia, drobnych mimowolnych skurczów mięśni oraz dyskinez.</p> <p>W populacji dzieci i młodzieży senność i zmniejszenie stwierdzano częściej u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym niż u pacjentów ze schizofrenią.</p> <p>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się podczas badanego leczenia u pacjentów otrzymujących aripiprazol w dawce 30 mg były zaburzenia pozapiramidowe (28,3%), senność (27,3%), ból głowy (23,2%) i nudności (14,1%). Średnie zwiększenie masy ciała w okresie 30 tygodni leczenia wyniosło 2,9 kg u pacjentów leczonych aripiprazolem i 0,98 kg u pacjentów otrzymujących placebo.</p>
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	<p>Aripiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia (zawałem mięśnia sercowego lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie, niewydolnością serca lub zaburzeniami przewodzenia), chorobami naczyniowymi mózgu, stanami predysponującymi do niedociśnienia (odwodnienie, hipowolemia, przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu hipotensyjnym) lub nadciśnienia tętniczego, w tym nadciśnienia tętniczego w fazie przyspieszonej i nadciśnienia złośliwego.</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych opisywano przypadki tylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka ChZZ, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia aripiprazolem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ChZZ i wdrożyć działania zapobiegawcze.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku z psychoz w przebiegu otępienia. Zwiększone ryzyko śmierci</i></p> <p>W trzech badaniach klinicznych z grup kontrolnych otrzymujących placebo (n = 938; średnia wieku: 82,4 roku; zakres: 56–99 lat) dotyczących stosowania aripiprazolu u pacjentów w podeszłym wieku z psychoz związanych z chorobami Alzheimera stwierdzono, że pacjenci leczeni aripiprazolem narażeni są na zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Odsetek zgonów w grupie pacjentów leczonych aripiprazolem wyniósł 3,5%, podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących placebo – 1,7%. Choć przyczyny zgonów były zróżnicowane, to większość wydawała się być związana z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagły zgon sercowy) lub chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc).</p>
Zaburzenia przewodzenia	<p>W badaniach klinicznych dotyczących aripiprazolu często występowanie wydłużenia odstępu QT u pacjentów otrzymujących aripiprazol i u pacjentów otrzymujących placebo była porównywalna. Aripiprazol, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT.</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu aripiprazolu z produktami leczniczymi, co do których wiadomo, iż wydłużają odstępy QT lub wywołują zaburzenia gospodarki elektrolitowej.</p> <p>W okresie prerejestracyjnym stwierdzono wymienione powyżej działania niepożądane. Częstość występowania tych działań jest uznawana za nieznaną (nie można być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Zaburzenia serca: wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie akcji serca, <i>torsade de pointes</i>, rzadkoskurcz.</p>
Wzrost	<p>Schizofrenia u młodzieży w wieku od 15 lat: zalecana dawka aripiprazolu wynosi 10 mg/dob. Lek przyjmuje się raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od przyjmowania przez pierwsze dwa dni dawki 2 mg (stosując w tym celu aripiprazol w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml). Przez kolejne dwa dni należy stopniowo podnosić dawkę do 5 mg, dochodząc ostatecznie do zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Jeśli będzie zasadne podwyższenie dawki, należy ją zwiększać dorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 30 mg.</p> <p>Nie zaleca się stosowania aripiprazolu u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, gdy brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku od 13 lat: zalecana dawka aripiprazolu wynosi 10 mg/dob. Lek przyjmuje się raz na</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>dobry, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od przyjmowania przez pierwsze dwa dni dawki 2 mg (stosując w tym celu arypiprazol w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml). Przez kolejne dwa dni należy stopniowo podnosić dawkę do 5 mg, dochodząc ostatecznie do zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.</p> <p>Pacjenci w młodszym wieku narażeni są na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z arypiprazolem.</p> <p>W związku z tym nie zaleca się stosowania arypiprazolu u pacjentów w wieku poniżej 13 lat.</p> <p>Drogi związane z zaburzeniem autystycznym: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1 ChPL, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Tiki związane z zespołem Tourette'a: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><i>Zwiększenie masy ciała</i></p> <p>W badaniach klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z manią dwubiegunową stwierdzono, że stosowanie arypiprazolu wiąże się ze zwiększeniem masy ciała po upływie 4 tygodni leczenia. U nastoletnich pacjentów z manią dwubiegunową należy w związku z tym monitorować masę</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>ciała. W przypadku stwierdzenia klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała, należy rozważyć obniżenie dawki.</p> <p>Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u dzieci i młodzieży</p> <p>Arypiprazol oceniono w 30-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym z udziałem 296 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 10 do 17 lat) spełniających zawarte w DSM-IV kryteria diagnostyczne zaburzenia dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi, z objawami psychotycznymi lub bez nich oraz z wyjątkowo liczbą punktów według skali YMRS ≥ 20. Wśród pacjentów włączonych do analizy głównego punktu końcowego oceny skuteczności 139 pacjentów miało również rozpoznane, jako zaburzenie towarzyszące, ADHD.</p>
<p>Obniżenie stężenia prolaktyny u pacjentów pediatrycznych</p>	<p>W populacji zbiorczej nastoletnich (bóldych w wieku od 13 do 17 lat) pacjentów ze schizofrenii przyjmujących aripiprazol nie dłużej niż przez 2 lata, częstość występowania obniżonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wyniosła 29,5% u dziewcząt i 48,3% u chłopców. W populacji nastoletnich (bóldych w wieku od 13 do 17 lat) pacjentów ze schizofrenii przyjmujących aripiprazol w dawkach od 5 mg do 30 mg nie dłużej niż przez 72 miesiące, częstość występowania obniżonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wyniosła 25,6% u dziewcząt i 45,0% u chłopców.</p> <p>W populacji pacjentów pediatrycznych (w wieku od 10 do 17 lat) z zaburzeniem dwubiegunowym przyjmujących aripiprazol nie dłużej niż przez 30 tygodni, częstość</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>występowania obniżonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wyniosła 28,0% u dziewcząt i 53,3% u chłopców. Arypiprazol był oceniany u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat w dwóch 8-tygodniowych badaniach z grup kontrolnych otrzymujących placebo [w pierwszym z tych badań aripiprazol stosowany był w dawkach elastycznych (2–15 mg/dob), a w drugim — w dawkach stałych (5 mg/dob, 10 mg/dob lub 15 mg/dob)] oraz w jednym 52-tygodniowym badaniu otwartym. Podawanie aripiprazolu rozpoczynano w tych badaniach od dawki 2 mg/dob, którą po tygodniu zwiększano do 5 mg/dob, kontynuując zwiększanie w tygodniowych odstępach doraźnie o 5 mg/dob do osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów było w wieku poniżej 13 lat. Wykazano statystycznie znamienne przewagę aripiprazolu nad placebo pod względem skuteczności w aspekcie wpływu na wynik oceny uzyskany na podskali drażliwości Listy Nieprawidłowych Zachowań (<i>Aberrant Behaviour Checklist</i>). Nie ustalono jednak znaczenia klinicznego tej obserwacji. Ocena profilu bezpieczeństwa obejmowała ocenę zwiększenia masy ciała i ocenę zmian stężenia prolaktyny. Czas trwania badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania aripiprazolu był ograniczony do 52 tygodni. W analizie zbiorczej danych z przeprowadzonych badań stwierdzono, że w przypadku stosowania aripiprazolu często występowania obniżonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wynosi 27/46 (58,7%) u dziewcząt i 258/298 (86,6%) u chłopców. W badaniach z grup kontrolnych otrzymujących placebo średnie zwiększenie masy ciała wyniosło 0,4 kg w przypadku</p>

Zagro enie	Co ju wiadomo
	otrzymywania placebo i 1,6 kg w przypadku otrzymywania arypiprazolu.
Dysfagia	Stwierdzono, e stosowanie leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu, wi e si z zaburzeniami motoryki przełyku i ryzykiem aspiracji. Arypiprazol i inne leki przeciwpsychotyczne nale y stosowa z zachowaniem ostro no ci u pacjentów nara onych na ryzyko wyst pienia zachłystowego zapalenia płuc.
Współwyst powanie ADHD	<p>Pomimo cz stego współwyst powania zaburzenia dwubiegunowego typu I i ADHD dost pne s bardzo ograniczone dane na temat stosowania arypiprazolu z lekami pobudzaj cymi, w zwi zku z czym nale y zachowa bardzo daleko posuni t ostro no przy ł cznym podawaniu tych leków.</p> <p>Arypiprazol oceniono w 30-tygodniowym badaniu z grup kontroln otrzymuj c placebo przeprowadzonym z udziałem 296 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 10 do 17 lat) spełniaj cych zawarte w DSM-IV kryteria diagnostyczne zaburzenia dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi, z objawami psychotycznymi lub bez nich oraz z wyj ciow liczb punktów według skali Y-MRS 20. W ród pacjentów wł czonych do analizy głównego punktu ko cowego oceny skuteczno ci 139 pacjentów miało równie rozpoznane, jako zaburzenie towarzysz ce, ADHD.</p> <p>Stwierdzono przewag arypiprazolu nad placebo pod wzgl dem wpływu na popraw wyj ciowej całkowitej liczby punktów według skali Y-MRS na koniec 4 tygodni i na koniec 12 tygodni leczenia. W przeprowadzonej analizie <i>post hoc</i> przewaga nad placebo była bardziej wyra ona w grupie</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>pacjentów ze współwystępieniem ADHD niż w grupie pacjentów bez ADHD, w której to nie odnotowano różnicy w stosunku do placebo. Nie badano zapobiegania nawrotom.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami</p>	<p>Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć, jeśli jednocześnie z nim podawany jest silny inhibitor CYP3A4 lub CYP2D6. Po odstawieniu inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 dawkę arypiprazolu należy zwiększyć.</p> <p>Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć, jeśli jednocześnie z nim podawany jest silny induktor CYP3A4. Po odstawieniu induktora CYP3A4 dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć do zalecanej dawki.</p> <p>Ze względu na swoje działanie antagonistyczne w stosunku do receptora α_1-adrenergicznego arypiprazol może nasilać działanie niektórych leków hipotensyjnych.</p> <p>Ponieważ arypiprazol działa głównie ośrodkowo, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania alkoholu lub przyjmowania innych działających ośrodkowo produktów leczniczych o działaniach nieopisanych, które mogą pokrywać się z działaniami nieopisanymi arypiprazolu, np. sedacja.</p> <p>Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu arypiprazolu z produktami leczniczymi, co do których wiadomo, iż wydłużają odstępek QT lub wywołują zaburzenia gospodarki elektrolitowej.</p> <p>Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na działanie arypiprazolu</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>Antagonista receptora H₂ – famotydyna, lek hamujący wydzielanie kwasu solnego zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, choć efekt ten uważa się za nieistotny klinicznie.</p> <p>Metabolizm arypiprazolu przebiega wielotorowo, w tym przy udziale enzymów CYP2D6 i CYP3A4, lecz bez udziału enzymów CYP1A. U osób palących nie ma zatem konieczności modyfikowania dawkowania.</p> <p>Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6: W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników chinidyna (należy do silnych inhibitorów enzymu CYP2D6) powodowała zwiększenie wartości AUC arypiprazolu o 107% bez wpływu na wartość C_{max}. Wartości AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu (czynnego metabolitu arypiprazolu) uległy natomiast obniżeniu o odpowiednio 32% i 47%. Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć do około połowy dawki przepisanej przez lekarza, jeżeli jednocześnie z nim podawana jest chinidyna. Podobnych efektów należy spodziewać się w przypadku łącznego stosowania arypiprazolu z innymi silnymi inhibitorami enzymu CYP2D6, takimi jak fluoksetyna i paroksetyna, w związku z czym należy wówczas zastosować podobne zmniejszenie dawki arypiprazolu.</p> <p>Ketokonazol i inne inhibitory enzymu CYP3A4: W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników ketokonazol (należy do silnych inhibitorów enzymu CYP3A4) powodował zwiększenie wartości AUC arypiprazolu o 63%, a wartości C_{max} o 37%. Wartości AUC i</p>

Zagro enie	Co ju wiadomo
	<p data-bbox="608 342 1396 1283"> C_{max} dehydroarypiprazolu uległy natomiast zwi kszeniu o odpowiednio 77% i 43%. U osób wolno metabolizuj cych szlakiem CYP2D6 stosowanie ł cznie z arypiprazolem silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 mo e prowadzi do wi ksze go st enia arypiprazolu w osoczu w porównaniu ze st eniem osi ganym u osób szybko metabolizuj cych tym szlakiem enzymatycznym. Na jednoczesne stosowanie ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 z arypiprazolem powinno si decydowa tylko wtedy, gdy potencjalne korzy ci dla pacjenta miałyby przewy sza potencjalne zagro enia z tym zwi zane. Dawk arypiprazolu nale y zmniejszy do około połowy dawki przepisanej przez lekarza, je li ł cznie z nim podawany jest ketokonazol. Podobnych efektów nale y spodziewa si w przypadku ł cznego stosowania arypiprazolu z innymi silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4, takimi jak itrakonazol czy inhibitory proteazy HIV, w zwi zku z czym nale y wówczas zastosowa podobne zmniejszenie dawki arypiprazolu. </p> <p data-bbox="608 1357 1396 1496"> Po odstawieniu inhibitora enzymu CYP2D6 lub CYP3A4 dawkowanie arypiprazolu nale y przywróci do poziomu sprzed wł czenia wspomnianego inhibitora. </p> <p data-bbox="608 1570 1396 1765"> W przypadku stosowania słabych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. diltiazemu lub escytalopramu) lub CYP2D6z arypiprazolem nale y spodziewa si niewielkiego wzrostu st enia arypiprazolu. </p> <p data-bbox="608 1839 1396 1872"> Karbamazepina i inne induktory enzymu CYP3A4: </p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>Po podaniu karbamazepiny (silny induktor enzymu CYP3A4) jednocześnie z arypiprazolem średnia geometryczna wartość C_{max} i AUC arypiprazolu była odpowiednio 68% i 73% mniejsza niż w przypadku podania samego arypiprazolu (w dawce 30 mg). Podobnie, dla dehydroarypiprazolu średnia geometryczna wartość C_{max} i AUC była odpowiednio 69% i 71% mniejsza po jednoczesnym zastosowaniu karbamazepiny z arypiprazolem niż po podaniu samego arypiprazolu.</p> <p>Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć dwukrotnie, jeśli jednocześnie z nim podawana jest karbamazepina. Podobnych efektów należy się spodziewać w przypadku jednoczesnego stosowania arypiprazolu z innymi silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. z ryfampicyną, ryfabutyną, fenytoiną, fenobarbitem, prymidonem, efawirenzem, newirapinem i preparatami ziela dziurawca), w związku z czym należy wówczas zastosować podobne zwiększenie dawki arypiprazolu. Po odstawieniu silnego induktora enzymu CYP3A4 dawkowanie arypiprazolu należy obniżyć do zalecanej dawki.</p> <p>Walproinian i sole litu:</p> <p>Kiedy jednocześnie z arypiprazolem podawano walproinian lub sole litu, ani w pierwszym, ani w drugim przypadku nie stwierdzono znaczących klinicznie zmian stężenia arypiprazolu.</p> <p>Zespół serotoninowy:</p> <p>U pacjentów przyjmujących arypiprazol opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego, a wystąpienie objawów</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>przedmiotowych i podmiotowych tego zespołu jest szczególnie prawdopodobne w przypadku jednoczesnego stosowania aripiprazolu z innymi lekami o działaniu serotonergicznym, np. lekami z grupy SSRI/SNRI, oraz z lekami, co do których wiadomo, że powodują wzrost stężenia aripiprazolu.</p> <p>Możliwy wpływ aripiprazolu na działanie innych produktów leczniczych:</p> <p>W badaniach klinicznych stosowanie aripiprazolu w dawkach 10–30 mg/dob nie wywierało statystycznie istotnego wpływu na metabolizm substratów enzymów CYP2D6 (współczynnik deksmetorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) ani CYP3A4 (deksmetorfan). Ponadto w przypadku aripiprazolu i dehydroaripiprazolu nie wykazano zdolności do wpływania na metabolizm zachodzący z udziałem enzymu CYP1A2 w warunkach <i>in vitro</i>. Jest zatem mało prawdopodobne, aby aripiprazol mógł wywoływać istotne klinicznie interakcje z produktami leczniczymi za pośrednictwem tych enzymów.</p> <p>Kiedy łącznie z aripiprazolem podawano walproinian lub sole litu, lub lamotrygin, nie stwierdzano żadnych istotnych klinicznie zmian w stężeniu którejkolwiek z wymienionych trzech substancji czynnych.</p>
<p>Zwiększona śmiertelność i incydenty mózgowo-naczyniowe u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem</p>	<p><i>Pacjenci w podeszłym wieku z psychoz w przebiegu otępienia</i></p> <p>Zwiększona śmiertelność :</p> <p>W trzech badaniach klinicznych z grup kontrolnych otrzymujących placebo (n = 938; średnia wieku: 82,4 roku; zakres: 56–99 lat) dotyczących stosowania aripiprazolu u pacjentów w podeszłym wieku z psychoz związanych z chorobą Alzheimera</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>stwierdzono, że pacjenci leczeni aripiprazolem narażeni są na zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Odsetek zgonów w grupie pacjentów leczonych aripiprazolem wyniósł 3,5%, podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących placebo – 1,7%. Choć przyczyny zgonów były zróżnicowane, to większość wydawała się być związana z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagły zgon sercowy) lub chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc).</p> <p>Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego</p> <p>W tych samych badaniach stwierdzono ponadto występowanie działań niepożądanych w obrębie krążenia mózgowego (np. udaru mózgu, przemijających napadów niedokrwienia mózgu), w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres wieku: 78–88 lat). W tym zbiorczym, we wszystkich tych badaniach, działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego odnotowano u 1,3% pacjentów leczonych aripiprazolem i 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była statystycznie znamiennej. W jednym z tych badań natomiast (w badaniu, w którym aripiprazol stosowany był w dawce stałej) stwierdzono statystycznie znamienne zależności między stosowaniem dawek aripiprazolu a występowaniem działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego.</p> <p>Aripiprazol nie jest wskazany do stosowania w leczeniu psychozy w przebiegu otępienia.</p>
Patologiczny hazard	<p>U pacjentów leczonych aripiprazolem w okresie rejestracyjnym opisywano przypadki hazardu patologicznego, niezależnie od tego, czy dany pacjent w przeszłości uprawiał hazard, czy też nie. Pacjenci, u których</p>

Zagro enie	Co ju wiadomo
	<p>stwierdzono w przeszło ci patologiczny hazard, mog by nara eni na zwi kszone ryzyko i powinni by uwa nie monitorowani.</p> <p>W okresie porejestracyjnym stwierdzono wymienione poni ej działania niepo dane. Cz sto wyst powania tych działa jest uznawana za nieznan (nie mo e by okre lona na podstawie dost pnych danych).</p> <p>Zaburzenia psychiczne: pobudzenie psychoruchowe, nerwowo , hazard patologiczny; próba samobójcza, my li samobójcze, samobójstwo dokonane.</p>
Zespół serotoninowy	<p>U pacjentów przyjmuj cych arypiprazol opisywano przypadki wyst pienia zespołu serotoninowego, a wyst pienie objawów przedmiotowych i podmiotowych tego zespołu jest szczególnie prawdopodobne w przypadku jednoczesnego stosowania arypiprazolu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, np. lekami z grupy SSRI/SNRI, oraz z lekami, co do których wiadomo, e powoduj wzrost st enia arypiprazolu.</p> <p>W okresie porejestracyjnym stwierdzono wymienione poni ej działania niepo dane. Cz sto wyst powania tych działa jest uznawana za nieznan (nie mo e by okre lona na podstawie dost pnych danych).</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mowy, zło liwy zespół neuroleptyczny, napad <i>grand mal</i>, zespół serotoninowy.</p>
Zdarzenia niepo dane ze strony w troby	<p>U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynno ci w troby nie ma konieczno ci modyfikowania dawkowania. W przypadku pacjentów z ci kimi zaburzeniami czynno ci w troby dost pne dane s niewystarczaj ce, aby mo na było na ich podstawie sformułowa zalecenia. U tych pacjentów dawkowanie nale y ustala ostro nie. Niemniej maksymaln dawk dobow wynosz c 30 mg nale y</p>

Zagrożenie	Co już wiadomo
	<p>stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciążami z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Okres postrejestracyjny</p> <p>W okresie postrejestracyjnym stwierdzono wymienione poniżej działania niepożądane. Częstość występowania tych działań jest uznawana za nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Zaburzenia w wątrobie i dróg żółciowych: niewydolność wątroby, żółtaczka, zapalenie wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej.</p> <p>W badaniu, w którym pacjentom z marskością wątroby w różnym stadium zaawansowania (klasa A, B i C według skali Child-Pugh) podawano arypiprazol w dawce pojedynczej, nie stwierdzono, aby upośledzenie czynności wątroby miało istotny wpływ na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu. Należy jednak pamiętać, że w badaniu tym wzięło udział jedynie 3 pacjentów z marskością wątroby w klasie C według skali Child-Pugh, co stanowi niewystarczającą podstawę do wyciągnięcia jakichkolwiek wniosków na temat ich możliwości metabolicznych.</p>

Brakujące informacje

Zagrożenie	Co już wiadomo
Stosowanie w ciąży i laktacji	Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań arypiprazolu u kobiet w ciąży. Wprawdzie opisywano przypadki rozwoju wad wrodzonych, lecz nie udało się

Zagro enie	Co ju wiadomo
	<p>wykaza zwi zku przyczynowego ze stosowaniem arypiprazolu.</p> <p>W badaniach na zwierz tach nie udało si wykluczy mo liwo ci toksycznego wpływu na rozwój. Pacjentki nale y poinformowa o konieczno ci powiadomienia lekarza, je li w trakcie leczenia arypiprazolem zajd w ci lub powezm zamiar zaj cia w ci . Ze wzgl du na niewystarczaj c ilo zgromadzonych danych na temat bezpiecze stwa u ludzi oraz ze wzgl du na w tpliwo ci, jakie powzi to na podstawie przeprowadzonych bada rozrodczo ci na zwierz tach, omawianego produktu leczniczego nie nale y stosowa w okresie ci y, chyba e spodziewane korzy ci wyra nie uzasadniaj nara enie płodu na potencjalne zagro enie.</p> <p>Noworodki poddane ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne (w tym arypiprazol) w trzecim trymestrze ci y s nara one na ryzyko wyst pienia działa niepo danych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub odstawiennych, które mog mie ró ne nasilenie i które mog ró nie długo utrzymywa si po porodzie. Opisywano przypadki pobudzenia psycho ruchowego, hipertonii, hipotonii, dr e , senno ci, niewydolno ci oddechowej lub zaburze przyjmowania pokarmu. W zwi zku z powy szym stan noworodków powinno si uwa nie monitorowa .</p>
Stosowanie u pacjentów pediatrycznych	Pacjenci w młodszym wieku nara eni s na zwi kszone ryzyko zdarze niepo danych zwi zanych z arypiprazolem. W zwi zku z tym nie zaleca si stosowania arypiprazolu u pacjentów w wieku poni ej 13 lat.

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

Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) aripiprazolu w postaci tabletek o mocach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg zawierają przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związane z tym zagrożeniami oraz zalecenia mających na celu ich zminimalizowanie. Skrócona wersja tych informacji przedstawiona łatwo zrozumiałym językiem jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania (packageleaflet, PL). Wszystkie te rodki minimalizacji ryzyka są podane w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania aripiprazolu w postaci tabletek o mocach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg.

W przypadku tego leku nie obowiązują żadne dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wydaniu pozwolenia

Nie planuje się prowadzenia badań po wydaniu pozwolenia dla tego produktu.

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

Komentarz RMS:

Aktualny wniosek nie jest zgodny z wnioskiem dotyczącym produktu referencyjnego. Niepokojące kwestie dotyczące bezpieczeństwa powinny być dostosowane do najnowszej wersji planu zarządzania ryzykiem leku oryginalnego (numer wersji 8.0 z dnia 23 kwietnia 2014 r.), uwzględniając poniższe niepokojące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:

Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa	
Istotnie zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none">• Zespół pozapiramidowy (EPS), w tym dyskineza późna• Złoty zespół neuroleptyczny (ZZN)
Istotnie potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none">• Napady drgawkowe• Hiperglikemia/cukrzyca• Zdarzenia samobójcze• Niedociąganie ortostatyczne• Dyslipidemia• Zmniejszenie masy ciała• Senność/zmęczenie• Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Podsumowanie niepokoju cych kwestii dotycz cych bezpiecze stwa

	<ul style="list-style-type: none">• Zaburzenia przewodzenia• Wzrost• Obnizone stężenie prolaktyny u pacjentów pediatrycznych• Dysfagia (głównie dotyczy pacjentów ze schizofrenią)• Nietolerancja laktozy (jeżeli dotyczy)• Współwystępowanie ADHD• Interakcje z innymi lekami• Zwiększona śmiertelność i incydenty mózgowo-naczyniowe u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem• Patologiczny hazard• Zespół serotoninowy• Zdarzenia nieopisane ze strony wtroby
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none">• Stosowanie w czasie ciąży i laktacji• Stosowanie u pacjentów pediatrycznych

Warto odnotować, że niniejsze niepokojujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa powinny być wdrożone w plan zarządzania ryzykiem, co wymaga wprowadzenia zmian do innych punktów planu zarządzania ryzykiem, w tym podsumowań tabelarycznych.