

Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Aripiprazole Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Schizofrenia

Schizofrenia jest chorobą, w której występują przewlekłe lub nawracające zaburzenia psychiczne (psychozy). Często wiąże się z upośledzeniem aktywności społecznej i zawodowej^[1]. Należy do grupy upośledzających w największym stopniu i katastrofalnych z punktu widzenia ekonomicznego zaburzeń, zakwalifikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) do kluczowych dziesięciu chorób stanowiących globalną zachorowalność^[2].

Schizofrenia występuje na całym świecie. Jej rozpowszechnienie (tzn. liczba przypadków w populacji w danym punkcie czasowym) szacuje się na około 1%. Częstość (liczba nowych przypadków na rok) wynosi około 1,5 na 10 000 osób^[3]. Schizofrenia występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 1,4:1)^[4], a jej rozpoznanie u kobiet następuje później niż u mężczyzn. Istnieją również pewne przesłanki do stwierdzenia, że rokowanie u mężczyzn jest gorsze^[5,6].

Z rozwojem schizofrenii wiąże się kilka czynników ryzyka, w tym zamieszkiwanie w obszarach miejskich^[7,8], imigracja^[9,10], powikłania ciąży^[11] i czas urodzenia od późnej zimy do wczesnej wiosny (co być może odzwierciedla narażenie na wirusa grypy w okresie rozwoju układu nerwowego). W badaniach epidemiologicznych zaawansowany wiek rodziców z momencie poczęcia wiązał się ze zwiększonym ryzykiem schizofrenii^[12] i mógł powodować zwiększone ryzyko mutacji *de novo*^[13].

Obraz schizofrenii obejmuje typowo objawy pozytywne/wytwórcze (takie jak omamy lub urojenia, nieskładna mowa), objawy negatywne (spłaszczenie afektu lub ubogość mowy) i zaburzenia poznawcze (w tym zaburzenia uwagi, pamięci i zdolności wykonywania zadań). Lekami pierwszej linii w terapii schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Interwencje psychologiczne o udowodnionej skuteczności w połączeniu z farmakoterapią mogą pomóc w uzyskaniu poprawy stanu pacjenta.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe powoduje nietypowe zmiany nastroju, energii, aktywności i zdolności podejmowania codziennych zadań^[14]. Charakterystyczną cechą zaburzenia jest podwyższony nastrój (mania lub hipomania)^[15]. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I występują epizody manii i niemal zawsze epizody dużej depresji, a u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu II występują epizody hipomanii i epizody dużej depresji.

Merikangas i wsp. (2007) wykazali^[16], że zaburzenie afektywne dwubiegunowe występuje częściej niż wcześniej sądzono: rozpowszechnienie zaburzenia I typu w ciągu życia szacuje się na 1%, a zaburzenia typu II na 1,1%. Przy uwzględnieniu podprogowego zaburzenia dwubiegunowego, rozpowszechnienie populacyjne w ciągu życia wszystkich rodzajów zaburzeń dwubiegunowych wyniosło 4,5%. Z punktu widzenia klinicznego, do 20% pacjentów z depresją zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu i 40-60% pacjentów z depresją zgłaszających się do psychiatrów ma pewną postać zaburzenia dwubiegunowego.

Zaburzenie dwubiegunowe występuje najczęściej między 17. a 21. rokiem życia. Badanie przeprowadzone przez WHO uszeregowało zaburzenie dwubiegunowe na szóstym miejscu na świecie wśród wiodących przyczyn upośledzających populację osób w wieku od 15 do 44 lat. Częstość zaburzenia dwubiegunowego u kobiet i mężczyzn^[17], a także przedstawicieli różnych kultur i grup etnicznych jest zbliżona. Badanie WHO wykazało, że rozpowszechnienie i częstość zaburzenia dwubiegunowego na świecie jest podobna. Dostosowane względem wieku rozpowszechnienie na 100 000 osób sięga od

421,0 w Azji Południowej do 481,7 w Afryce i Europie (mężczyźni) i od 450,3 w Afryce i Europie do 491,6 w Oceanii (kobiety) ^[18]. Jednak nasilenie choroby na świecie może znacznie się różnić. Na przykład wydaje się, że wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niesprawnością) jest większy w krajach rozwijających się, gdzie trudniejszy jest dostęp do opieki medycznej i leków.

Szczytowy okres występowania zaburzenia dwubiegunowego przypada na późne lata młodzieńcze i wczesną dorosłość ^[19,20]. W jednym badaniu wykazano, że w 10% przypadków zaburzenia dwubiegunowego mania wystąpiła u pacjentów po ukończeniu 50. roku życia ^[21].

Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Schizofrenia

Arypiprazol jest pochodną chinolinową o częściowym działaniu agonistycznym wobec receptora dopaminowego D₂. Na podstawie tej obserwacji uważa się, że arypiprazol, jako „stabilizator receptora dopaminowego”, zmniejsza aktywność dopaminy, jeśli jest nieprawidłowo duża i zwiększa ją, jeśli jest nieprawidłowo mała. Hipoteza ta posłużyła do wyjaśnienia skuteczności arypiprazolu i korzystnego działania w zmniejszaniu objawów schizofrenii bez wywoływania znaczących działań pozapiramidowych. Istotną rolę w wyjaśnieniu przypuszczalnego mechanizmu działania odgrywa działanie antagonistyczne wobec receptora serotoninowego 5HT_{2a} i klasyfikuje arypiprazol razem z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji, jako antagonistów serotoniny i dopaminy ^[22].

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I u dzieci i młodzieży

W celu oceny długotrwałej skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym I typu, R.L. Findling i wsp. przeprowadzili trwające 30 tygodni, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem arypiprazolu w dawce 10 lub 30 mg/dobę u młodych osób (w wieku od 10 do 17 lat) z zaburzeniem dwubiegunowym typu I (z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi) i z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów (n=296).

Z 210 pacjentów, którzy rozpoczęli 26-tygodniową rozszerzoną fazę badania, 32,4% ukończyło badanie (45,3% otrzymujących 10 mg/dobę; 31,0% otrzymujących 30 mg/dobę i 18,8% otrzymujących placebo). Wykazano, że arypiprazol w obu dawkach znacząco lepiej (p < 0,001) niż placebo poprawiał wynik w skali manii według Younga (YMRS) w punkcie końcowym w określonej w protokole analizie ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*), ale nie w obserwowanym przypadku lub w modelu mieszanym w schemacie powtarzanych pomiarów w tygodniu 30. Ogólny czas do przerwania udziału w badaniu z dowolnej przyczyny był dłuższy w grupie otrzymującej arypiprazol w dawce 10 mg/dobę (15,6 tygodnia) i w dawce 30 mg/dobę (9,5 tygodnia) niż w grupie placebo (5,3 tygodnia; w obu p < 0,05 vs. placebo). We wszystkich analizach wykazano znaczącą przewagę obu dawek arypiprazolu nad placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, ogólnej oceny funkcjonowania (Children's Global Assessment of Functioning) i wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego w adaptacji do oceny objawów zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Clinical Global Impression for Bipolar Disorder) i nasilenia w punkcie końcowym badania.

Do często zgłaszanych działań niepożądanych należały: ból głowy, senność i zaburzenia pozapiramidowe. Wnioskiem z badania było stwierdzenie przewagi arypiprazolu w dawce dobowej 10 mg i 30 mg nad placebo i ogólnie dobrej tolerancji leku u dzieci i młodzieży z zaburzeniem dwubiegunowym typu I w okresie do 30 tygodni. Mimo korzyści z leczenia, odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie we wszystkich grupach był niski ^[23].

Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży

w wieku poniżej 18 lat w odniesieniu do drażliwości związanej z zaburzeniami autystycznymi.

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w odniesieniu do tików związanych z zespołem Tourette'a.

Mimo częstego współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypiprazolu i stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.

Nie przeprowadzono również odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z zastosowaniem arypiprazolu u kobiet w ciąży. Notowano występowanie wad wrodzonych, ale nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. Badania na zwierzętach nie wykluczają możliwości szkodliwego wpływu leku na rozwój płodu. Należy poradzić pacjentkom, aby poinformowały lekarza, jeśli zajądą w ciążę lub planują ciążę w trakcie leczenia arypiprazolem. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi i wątpliwości wynikające z badań toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt, tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym arypiprazolu) w czasie trzeciego trymestru ciąży obarczone są ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. Dlatego stan noworodków należy uważnie kontrolować.

Arypiprazol przenika do mleka kobiecego i może działać szkodliwie na organizm dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania leku u matki.

Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<i>Objawy pozapiramidowe [ang. extrapyramidal symptoms, EPS], w tym niekontrolowane ruchy ust, języka i kończyn (dyskinezy późne)</i>	<ul style="list-style-type: none">W klinicznych badaniach z zastosowaniem arypiprazolu u dzieci i młodzieży obserwowano akatyżję i parkinsonizmW badaniach klinicznych trwających rok lub krócej niezbyt często notowano wywołane leczeniem dyskinezy. Przerwanie leczenia może spowodować czasowe nasilenie się objawów lub nawet ich wystąpienie.	<ul style="list-style-type: none">Jeśli u pacjenta przyjmującego arypiprazol wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy EPS, należy rozważyć zmniejszenie dawki i ściśle kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta.Jeśli u pacjenta przyjmującego arypiprazol wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.
<i>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant Syndrome, NMS)</i>	NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów związanych ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych odnotowano rzadkie	Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na NMS, bądź wystąpi niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka bez innych

	<p>przypadki NMS w czasie leczenia arypiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz przejawy niestabilności układu wegetatywnego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia tętniczego, częstoskurcz, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jednak notowano także zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS.</p>	<p>klinicznych objawów NMS, należy odstawić wszystkie przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, w tym arypiprazol.</p>
--	---	--

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<i>Napady drgawkowe</i>	Podczas badań klinicznych z zastosowaniem arypiprazolu opisywano niezbyt częste przypadki napadów drgawkowych. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub z zaburzeniami związanymi z występowaniem drgawek.
<i>Hiperglikemia i cukrzyca</i>	U niektórych osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, w tym arypiprazol, opisywano występowanie hiperglikemii. Powikłania są cięższe u osób otyłych i z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym. U pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, należy obserwować, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperglikemii (tj. nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a u pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka jej rozwoju należy regularnie monitorować pogorszenie kontroli glikemii.
<i>Zdarzenia samobójcze</i>	Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa stanu klinicznego pacjenta może wystąpić po kilku dniach lub tygodniach. Należy ściśle kontrolować stan pacjenta w tym czasie. Wydaje się, że występowanie zachowań samobójczych jest właściwe dla chorób psychicznych oraz zaburzeń nastroju i w niektórych przypadkach było zgłaszane wkrótce po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia arypiprazolem. Arypiprazol, tak jak inne leki przeciwdepresyjne, może nasilać u części dzieci i młodzieży myśli lub zachowania samobójcze, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia lub podczas zmiany dawki. Pacjenci dużego ryzyka powinni być ściśle nadzorowani podczas leczenia przeciwpsychotycznego.
<i>Niedociśnienie ortostatyczne</i>	Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, chorobą naczyń mózgowych lub w stanach predysponujących do niedociśnienia tętniczego (odwodnienie, hipowolemia [zmniejszenie objętości krwi krążącej] i stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych).
<i>Dyslipidemia</i>	U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi obserwowano niepożądane zmiany profilu lipidowego.
<i>Zwiększenie masy ciała</i>	Zwiększenie masy ciała obserwowano u pacjentów w okresie po wprowadzeniu arypiprazolu do obrotu. Jeśli występowało, zwykle dotyczyło

	pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. Zwiększenie masy ciała należy kontrolować u młodzieży z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Jeśli jest ono znaczące klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki.
<i>Senność/zmęczenie</i>	U dzieci i młodzieży senność oraz zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym niż u pacjentów ze schizofrenią.
<i>Zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym</i>	Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, chorobą naczyń mózgowych lub w stanach predysponujących do niedociśnienia tętniczego (odwodnienie, hipowolemia [zmniejszenie objętości krwi krążącej] i stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych).
<i>Zaburzenia przewodzenia</i>	Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, chorobą naczyń mózgowych lub w stanach predysponujących do niedociśnienia tętniczego (odwodnienie, hipowolemia [zmniejszenie objętości krwi krążącej] i stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych).
<i>Wzrastanie</i>	Znany jest wpływ innych leków przeciwpsychotycznych na wzrastanie. Dane dotyczące wpływu arypirazolu są ograniczone.
<i>Małe stężenie prolaktyny we krwi u dzieci i młodzieży</i>	W łącznej populacji nastolatków (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt (<3 ng/ml) i 48,3% chłopców (<2 ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej arypirazol w dawce od 5 do 30 mg przez okres do 72 miesięcy, małe stężenie prolaktyny w surowicy odnotowano u 25,6% pacjentek (<3 ng/ml) i u 45,0% pacjentów (<2 ng/ml).
<i>Dysfagia (głównie u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii)</i>	Zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i zachłyśnięcie są związane z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym arypirazolem. Arypiprazol i inne substancje czynne o działaniu przeciwpsychotycznym należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc. Zachłystowe zapalenie płuc występuje wówczas, gdy pokarm, ślina, płyny lub treść żołądka przedostają się do płuc lub dróg oddechowych prowadzących do płuc.
<i>Nietolerancja laktozy</i>	Tabletki leku Aripiprazole Sandoz zawierają laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.
<i>Współistnienie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)</i>	ADHD jest jednym z najczęstszych zaburzeń występujących w dzieciństwie i może utrzymywać się w młodości oraz życiu dorosłym. Do objawów należą: trudności w skupieniu uwagi, trudności w kontrolowaniu zachowania i nadmierna aktywność (nadaktywność). Mimo częstego współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I i ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypirazolu i stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.
<i>Interakcje lekowe</i>	Opisano (możliwe) interakcje z: <ul style="list-style-type: none"> • lekami przeciwnadciśnieniowymi; • alkoholem i lekami działającymi na OUN; • lekami wydłużającymi odstępowanie QT lub powodującymi zaburzenia elektrolitowe; • substratami CYP2D6 i CYP3A4.
<i>Zwiększona śmiertelność i incydenty mózgowo-</i>	W trzech kontrolowanych placebo badaniach z udziałem osób w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, ryzyko zgonu

<i>naczyniowe u pacjentów w podeszłym wieku z ołepieniem</i>	u pacjentów otrzymujących arypiprazol było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych arypiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu z 1,7% w grupie placebo. Ogólnie, w badaniach tych działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego wystąpiły u 1,3% pacjentów leczonych arypiprazolem w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie.
<i>Patologiczne uzależnienie od hazardu</i>	W okresie postmarketingowym notowano u pacjentów przyjmujących arypiprazol przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu, niezależnie od tego, czy ci pacjenci w przeszłości uprawiali hazard. Pacjenci z uzależnieniem w przeszłości od hazardu mogą być narażeni na większe ryzyko tego działania i należy ich szczególnie uważnie monitorować.
<i>Zespół serotoninowy</i>	U pacjentów przyjmujących arypiprazol obserwowano przypadki zespołu serotoninowego, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe mogą wystąpić szczególnie podczas jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych, takich jak SSRI/SNRI lub leków, które zwiększają stężenie arypiprazolu.
<i>Działania niepożądane na wątrobę</i>	U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Dostępne dane są niewystarczające, aby ustalić dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów dawkowanie należy ustalać ostrożnie, a największą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
<i>Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią</i>	Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Notowano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. Arypiprazol przenika do mleka kobiecego. Należy poradzić pacjentce, aby nie karmiła piersią, jeżeli przyjmuje arypiprazol.
<i>Bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży</i>	<i>Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej</i> Nie zaleca się stosowania arypiprazolu u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. <i>Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej</i> U młodszych pacjentów zwiększone jest ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem arypiprazolu, dlatego nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat. <i>Tiki związane z zespołem Tourette'a</i> Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

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

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) arypiprazolu o mocy 10 mg, 15 mg i 30 mg zawiera szczegółowe informacje dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania, przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu

dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla aripiprazolu do podawania doustnego istnieją szczególne warunki i ograniczenia w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe metody minimalizacji ryzyka).

Metody te dotyczą następujących zagrożeń:

- trwające do 12 tygodni leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej

Metody minimalizacji ryzyka: trwające do 12 tygodni leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej
--

Cel i założenie:

Dodatkowa edukacja pracowników służby zdrowia i pacjentów/opiekunów w momencie wprowadzenia produktu leczniczego do obrotu ze wskazaniem do stosowania w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, wymagającym zachowania czujności oraz do bieżącej oceny objawów pozapiramidowych, zwiększenia masy ciała i działań niepożądanych związanych z sennością/uczuciem zmęczenia.
--

Materiały edukacyjne dostarczane są lekarzom i pacjentom/opiekunom w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego korzystania z informacji zawartych w ChPL dla leku Aripiprazol Sandoz odnoszących się do tego wskazania pediatrycznego.
--

Skrócony opis głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka
--

Wszyscy lekarze, od których oczekuje się przepisywania aripiprazolu, otrzymają następujące dokumenty:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotka dla pacjenta▪ Materiały edukacyjne dla lekarza▪ Materiały edukacyjne dla pacjentów i ich opiekunów |
|---|

Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma.

Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.

Literatura:

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013. [no abstract available]
- 2 Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease, Harvard University Press, Cambridge, MA 1996. p.21. [no abstract available]
- 3 McGrath JI, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67-76. doi: 10.1093/epirev/mxn001. Epub 2008 May 14.
- 4 Abel KM1, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2010;22(5):417-28. doi: 10.3109/09540261.2010.515205.
- 5 Grossman LS1, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. Compr Psychiatry. 2008 Nov-Dec;49(6):523-9. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.03.004. Epub 2008 Jun 3.
- 6 Usall JI, Ochoa S, Araya S, Márquez M; NEDES Group (Assessment Research Group in Schizophrenia). Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample. Eur Psychiatry. 2003 Oct;18(6):282-4.

- 7 Krabbendam LI, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence-conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* 2005 Oct;31(4):795-9. Epub 2005 Sep 8.
- 8 Pedersen CB1, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Nov;58(11):1039-46.
- 9 Werbeloff N1, Levine SZ, Rabinowitz J. Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012 Feb;47(2):303-11. doi: 10.1007/s00127-011-0342-3. Epub 2011 Feb 1.
- 10 Bourque F1, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first and second-generation immigrants. *Psychol Med.* 2011 May;41(5):897-910. doi: 10.1017/S0033291710001406. Epub 2010 Jul 21.
- 11 Clarke MC1, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006 Jan;32(1):3-8. Epub 2005 Nov 23.
- 12 Miller B1, Messias E, Miettinen J, Alaräsänen A, Järvelin MR, Koponen H, Räsänen P, Isohanni M, Kirkpatrick B. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull.* 2011 Sep;37(5):1039-47. doi: 10.1093/schbul/sbq011. Epub 2010 Feb 25.
- 13 Kong A1, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, Gudjonsson SA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Wong WS, Sigurdsson G, Walters GB, Steinberg S, Helgason H, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Helgason A, Magnusson OT, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature.* 2012 Aug 23;488(7412):471-5. doi: 10.1038/nature11396.
- 14 Merikangas KR1, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):241-51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
- 15 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013. [no abstract available]
- 16 Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64; 543-552.
- 17 Farren CK, Hill KP, Weiss RD (December 2012). Bipolar disorder and alcohol use disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 14 (6): 659–66. doi:10.1007/s11920-012-0320-9. PMC 3730445. PMID 22983943.
- 18 Ayuso-Mateos, Jose Luis. Global burden of bipolar disorder in the year 2000. World Health Organization. Retrieved December 9, 2012.
- 19 Christie KA, Burke JD, Regier DA, Rae DS, Boyd JH, Locke BZ (1988). Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drug abuse in young adults. *The American Journal of Psychiatry* 145 (8): 971–975. PMID 3394882.
- 20 Goodwin & Jamison 2007, p. 1945.
- 21 Monczor M (2010). Bipolar disorder in the elderly. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)* 21 (92): 275–283. PMID 21188315.
- 22 Citrome, L. A review of aripiprazole in the treatment of patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *Neuropsychiatr Dis and Treat.* Dec 2006; 2(4): 427–443.
- 23 Findling RL1, Correll CU, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Ivanova S, Mankoski R, Carson WH, Carlson GA. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2013 Mar;15(2):138-49. doi: 10.1111/bdi.12042.