

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Aripiprazole SymPhar przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Arypiprazol jest stosowany w leczeniu schizofrenii, ostrej postaci choroby psychicznej, która dotyka około 24 milionów ludzi na całym świecie, głównie w przedziale wiekowym 15-35 lat. Chociaż zapadalność na chorobę jest niska (3-10,000), częstość występowania w populacji jest wysoka ze względu na przewlekłość schorzenia.<sup>3</sup>

Średnie wartości współczynnika zapadalności wynoszą 4,0 / 1000, a chorobowości 7,2 / 1000. W porównaniu z populacją ogólną, osoby cierpiące na schizofrenię mają 2- do 3-krotnie większe ryzyko zgonu. Chociaż przypadki samobójstw przyczyniają się do wzrostu śmiertelności związanej ze schizofrenią, u osób ze schizofrenią istnieje zwiększone ryzyko śmiertelności ze względu na mnogość współistniejących ze schizofrenią schorzeń somatycznych. McGrath i in. (2008)<sup>4</sup> stwierdzili, że proporcja częstości występowania schizofrenii u mężczyzn i kobiet wynosi 1,4:1,0. Częstość występowania schizofrenii była wyższa w środowisku miejskim w porównaniu ze środowiskami mieszanymi miejsko-wiejskimi; jednak gradient ten nie znalazł odzwierciedlenia w rozkładzie szacunków rozpowszechnienia.

Arypiprazol jest również stosowany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, która stanowi szóstą przyczynę niepełnosprawności w krajach rozwiniętych w grupie wiekowej od 19 do 45 lat.

Współczynnik zapadalności na zaburzenie dwubiegunowe typu I w Stanach Zjednoczonych ocenia się na od 0,5% do 1,0% z jednakową częstością występowania u mężczyzn i kobiet. Dane dotyczące tego wskaźnika, otrzymane na podstawie europejskich badań dotyczących zaburzenia dwubiegunowego typu I są bardziej zróżnicowane, a podawane współczynniki są w przedziale od 0,1% do 2,4%. W ostatnio publikowanym badaniu oszacowano współczynnik zapadalności w Australii na 2,5%.

Pacjenci z chorobą dwubiegunową doświadczają objawów choroby przez prawie połowę swojego życia, z przewagą objawów depresyjnych w ich subiektywnej ocenie.<sup>5</sup>

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

W leczeniu schizofrenii, aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w trwających krótko badaniach przeprowadzonych u dorosłych pacjentów (trzy główne badania trwające od czterech do sześciu tygodni [n = 1203 dorosłych pacjentów]). Skuteczność aripiprazolu w zapobieganiu nawrotom objawów oceniano w trzech badaniach trwających do jednego roku, w dwóch z tych badań w charakterze leku porównawczego zastosowano haloperidol. Porównywano także aripiprazol z placebo w jednym badaniu z udziałem młodzieży (n = 302; w wieku 13-17 lat). We wszystkich tych badaniach oceniano zmiany objawów u pacjenta za pomocą odpowiednich skali standardowych. W badaniach trwających długo aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo i tak samo skuteczny jak haloperidol w okresie do jednego roku leczenia. Arypiprazolu był również skuteczniejszy niż placebo powyżej sześciu tygodni w badaniu młodzieży, a jego efekt utrzymywał się przez co najmniej sześć miesięcy u pacjentów powyżej 15 roku życia.<sup>6</sup>

W odniesieniu do leczenia choroby dwubiegunowej przeprowadzono osiem badań głównych oceniających przyjmowanie przez osoby dorosłe. W pięciu z tych badań u łącznie 1900 osób dorosłych porównywano skuteczność stosowania aripiprazolu i placebo w okresie trzech tygodni, z których dwa kontynuowane były przez kolejne dziewięć tygodni, w celu obserwowania utrzymywania się działania leków, w charakterze leków porównawczych

zastosowano haloperidol i lit. W szóstym badaniu aripiprazol porównywano z haloperidolem w okresie 12 tygodni u 347 osób dorosłych, a w siódmym badaniu jego skuteczność porównywano z placebo w zapobieganiu występowaniu nawrotów objawów u 160 osób dorosłych. W ósmym badaniu oceniano skutki dodania aripiprazolu lub placebo do trwającego leczenia litem lub walproinianem u 384 osób dorosłych. We wszystkich badaniach oceniano zmianę objawów stosując odpowiednią standardową skalę lub na podstawie liczby pacjentów reagujących na leczenie. Aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w czterech badaniach prowadzonych przez krótki czas. Aripiprazol miał również podobne działanie do haloperidolu i litu w okresie trzech tygodni. Działanie to utrzymywało się przez okres do 12 tygodni. Aripiprazol był również skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu powracającym epizodom maniakalnym u uprzednio leczonych osób dorosłych przez okres do 74 tygodni i kiedy był stosowany jako lek uzupełniający dotychczasowe leczenie.<sup>6</sup>

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

U osób dorosłych najczęstsze działania niepożądane związane z przyjmowaniem aripiprazolu doustnie to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (niestrawność, wymioty, nudności, zaparcia, zwiększone wydzielanie śliny), niepokój, bezsenność, lęk, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, drżenie, zawroty głowy, senność, uspokojenie, ból głowy, zaburzenia widzenia i uczucie zmęczenia. Działania niepożądane są podobne u młodzieży, ale senność, sedacja i zaburzenia pozapiramidowe występują częściej niż u dorosłych.

Pełny wykaz wszystkich zgłaszanych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem aripiprazolu, patrz ulotka.

### Istotne zidentyfikowane ryzyko

#### Podsumowanie dostępnych informacji oraz możliwości zapobiegania istotnemu zidentyfikowanemu ryzyku

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<b>Zachowania samobójcze</b>	<p>- W sytuacji, gdy aripiprazol jest stosowany jako środek wspomagający leczenie depresji, pacjenci powinni być ściśle monitorowani na początku terapii do momentu wystąpienia znaczącej poprawy, ponieważ ryzyko popełnienia samobójstwa jest zagrożeniem nieodłącznie występującym u pacjentów z depresją.<sup>1</sup></p> <p>- 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 aripiprazolem.<sup>2</sup></p>	<p>- Ścisły nadzór nad pacjentami wysokiego ryzyka powinien towarzyszyć leczeniu przeciwpsychotycznemu.<sup>2</sup></p>

	<p>- Wyniki badania epidemiologicznego sugerowały, że u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym nie ma zwiększonego ryzyka samobójstwa po zastosowaniu aripiprazolu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.<sup>2</sup></p> <p>- Dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży są niewystarczające, aby ocenić to ryzyko u młodszych pacjentów (poniżej 18. roku życia), jednak istnieją dowody, że ryzyko samobójstwa utrzymuje się po pierwszych 4 tygodniach leczenia dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym dla aripiprazolu.<sup>2</sup></p> <p>- Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa są działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL (obserwacje po wprowadzeniu do obrotu).<sup>2</sup></p>	
<p><b>Wydłużenie odstępu QT</b></p>	<p>- Bradykardia, komorowe zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca i nagła niewyjaśniona śmierć były zgłaszane bardzo rzadko, tak jak w przypadku wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu <i>torsade de pointes</i>.<sup>1</sup></p> <p>- W badaniach klinicznych aripiprazolu, częstość występowania przypadków wydłużenia odstępu QT była porównywalna do placebo.<sup>2</sup></p> <p>- Wydłużenie odstępu QT i pokrewne działania niepożądane są wymienione w ChPL (obserwacje po wprowadzeniu do obrotu).<sup>2</sup></p> <p>- Zgodnie z dyskusją naukową produktu leczniczego referencyjnego, nie stwierdzono sygnału wydłużenia odstępu QTc, które może być klinicznie istotnym problemem.<sup>7</sup></p>	<p>- Aripiprazol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgu lub w stanach predysponujących do niedociśnienia.<sup>1,2</sup></p> <p>- Należy zachować ostrożność podając aripiprazol równocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.<sup>1,2</sup></p>
<p><b>Późne dyskinezy</b></p>	<p>- Występowanie późnych dyskinez zgłaszano rzadko.<sup>1</sup></p> <p>- W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez wymagających interwencji w trakcie leczenia aripiprazolem. Objawy przedmiotowe lub</p>	<p>- Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego.</p>

	<p>podmiotowe późnych dyskinez mogą czasowo nasilić się lub wystąpić nawet dopiero po odstawieniu produktu leczniczego.<sup>2</sup></p>	
<p><b>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant Syndrome, NMS)</b></p>	<p>- Odnotowano kilka przypadków złośliwego zespołu neuroleptycznego<sup>1</sup>; Powyższe działanie niepożądane jest wymienione w ChPL.<sup>2</sup></p> <p>- NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobulinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednakże, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS.<sup>2</sup></p>	<p>- Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.<sup>2</sup></p>
<p><b>Objawy pozapiramidowe</b></p>	<p>- Częstość występowania objawów pozapiramidowych związanych z przyjmowaniem aripiprazolu jest niska, zaś akatyzyja jest zgłaszana najczęściej.<sup>1</sup></p> <p>- W badaniach klinicznych prowadzonych na pacjentach pediatrycznych, zgłaszano przypadki akatyzyji oraz parkinsonizmu.<sup>2</sup></p> <p>- W trwającym 52-tygodnie kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych aripiprazolem ogólnie rzadziej występowały objawy pozapiramidowe (extrapiramidal disorders - EPS) (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzyja, dystonia i dyskineza, w porównaniu do tych leczonych haloperydolem (57,3%).<sup>2</sup></p> <p>- W trwającym 26-tygodni badaniu kontrolowanym placebo, częstość występowania EPS wynosiła 19% dla</p>	<p>- Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.</p>

	<p>pacjentów leczonych aripiprazolem i 13,1% dla pacjentów otrzymujących placebo. W innym trwającym 26-tygodni kontrolowanym badaniu częstość występowania EPS wynosiła 14,8% dla pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% dla pacjentów otrzymujących olanzapinę.<sup>2</sup></p> <p>- W 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu ilość przypadków EPS wynosiła 23,5% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 53,3% u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu ilość przypadków EPS wynosiła 26,6% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 17,6% u pacjentów leczonych litem. W 26-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym ilość przypadków EPS wynosiła 18,2% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,7% u pacjentów otrzymujących placebo.<sup>2</sup></p> <p>- W badaniach kontrolowanych placebo przypadki akatyzi u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią ilość przypadków akatyzi wynosiła 6,2% w grupie aripiprazolu i 3,0% w grupie placebo.<sup>2</sup></p> <p>- W trwającym krótko badaniu kontrolowanym placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo): bardzo często (<math>\geq 1/10</math>): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe.<sup>2</sup></p> <p>- Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań</p>	
--	--	--

	<p>niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzja (16,0%) i zmęczenie (11,8%) były zgłaszane bardzo często (<math>\geq 1/10</math>); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskineza były zgłaszane często (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>). Działania niepożądane: zaburzenia pozapiramidowe i akatyzja wskazywały na możliwość związku dawka-odpowiedź.<sup>2</sup></p> <p>- Zgodnie z dyskusją naukową na temat produktu leczniczego referencyjnego zawierającego aripiprazol, częstość występowania EPS jest niska, porównywalna do częstości występowania po olanzapinie, znacznie niższa od częstości występowania po haloperidolu, niższa nawet od częstości występowania po risperidonie.<sup>7</sup></p>	
<p><b>Drgawki</b></p>	<p>- Drgawki występują rzadko podczas stosowania aripiprazolu, jednakże aripiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze zwiększoną skłonnością do takich napadów.<sup>1,2</sup></p> <p>- W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem.<sup>2</sup></p>	<p>- Stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze zwiększoną skłonnością do takich napadów.<sup>1,2</sup></p>
<p><b>Hiperglikemia i cukrzyca</b></p>	<p>- U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem opisywano przypadki hiperglikemii, w niektórych przypadkach bardzo wysokiej z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zakończoną zgonem. Czynnikiem ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym.<sup>2</sup></p> <p>- W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) lub nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna</p>	<p>- Pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii.<sup>2</sup></p>

	<p>dokładna ocena oszacowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania u pacjentów leczonych aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.<sup>2</sup></p>	
<p><b>Zwiększenie masy ciała u pacjentów dorosłych</b></p>	<p>- Zwiększenia masy ciała jest często obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia co może prowadzić do ciężkich powikłań. Obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących aripiprazol po wprowadzeniu go do obrotu. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczołak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych.<sup>2</sup></p> <p>- W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie aripiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. Zwiększenie masy ciała było często zgłaszane, z częstością <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>. Średnie zmiany masy ciała u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I po 12. oraz 30. tygodniu wynosiły odpowiednio dla aripiprazolu 2,4 kg oraz 5,8 kg, a dla placebo 0,2 kg oraz 2,3 kg.</p> <p>- Rummel-Kluge C i wsp.<sup>8</sup> przeprowadzili metaanalizę badań porównując niekorzystny wpływ na metabolizm związany ze stosowaniem amisulprydu, <u>aripiprazolu</u>, kłozapiny, olanzapiny, risperidonu, kwetiapiny, sertindolu, zotepiny, zyprazydonu (w leczeniu schizofrenii i zaburzeń pokrewnych). Pierwotnym celem była ocena zmiany masy ciała. Analizowali</p>	<p>- U pacjentów dorosłych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie należy rozważyć zmniejszenie dawki<sup>2</sup></p>

	<p>48 badań z 105 odpowiednimi ramionami. Olanzapina powodowała największy przyrost masy ciała ze wszystkich innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGAs), z wyjątkiem dla klozapiny, w porównaniu z którą nie stwierdzono różnic. Klozapina powodowała większy przyrost masy ciała niż risperidon, risperidon większy niż amisulpryd, a sertindol większy niż risperidon.</p>	
<b>Dysfagia</b>	<p>- Zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i aspiracja są związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem.</p> <p>- Dysfagia jest wymieniona w ChPL (obserwacje po wprowadzeniu do obrotu).<sup>2</sup></p> <p>- Lin TW i wsp.<sup>9</sup> opisali przypadek 54-letniego pacjenta chorującego na schizofrenię, nieleczonego uprzednio lekami na schizofrenię, który doświadczył dysfagii po jednym dniu leczenia 30 mg aripiprazolu. Zaburzenia połykania mogą wystąpić podczas leczenia wysokimi dawkami (konieczne jest zachowanie ostrożności).</p>	<p>- Aripiprazol i inne substancje czynne o działaniu przeciwpsychotycznym należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.<sup>2</sup></p> <p>- Zaburzenia połykania mogą wystąpić podczas leczenia dużymi dawkami (konieczne jest zachowanie ostrożności).<sup>9</sup></p>
<b>Patologiczne uzależnienie od hazardu</b>	<p>- U pacjentów przyjmujących aripiprazol, po wprowadzeniu go do obrotu, notowano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu, niezależnie od tego, czy pacjenci ci w przeszłości uprawiali hazard. Powyższe działanie niepożądane jest wymienione w ChPL.<sup>2</sup></p>	<p>- Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego i należy ich szczególnie monitorować.<sup>2</sup></p>
<b>Zespół serotoninowy</b>	<p>- Obserwowano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących aripiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych, takich jak SSRI/SNRI lub leków, o których wiadomo, że zwiększają stężenia aripiprazolu.<sup>2</sup></p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<b>Interakcje z alkoholem i innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy</b>	<p>- Ze względu na pierwotne działanie aripiprazolu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność, jeśli aripiprazol jest przyjmowany razem z alkoholem lub z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN, wywołującymi zbliżone działania niepożądane, takie jak sedacja.<sup>2</sup></p>	<p>- Należy zachować ostrożność, jeśli aripiprazol jest przyjmowany razem z alkoholem lub z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN.<sup>2</sup></p>



	- Ośrodkowe działanie innych substancji wpływających na OUN w tym alkoholu może być zwiększona przez aripiprazol. <sup>1</sup>	
--	--	--

### Istotne potencjalne zagrożenia

#### Podsumowanie dostępnych informacji dotyczących istotnych potencjalnych zagrożeń

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<b>Choroba zakrzepowo-zatorowa</b>	<p>- Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej - ŻChZZ (ang. venous thromboembolism, VTE). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia aripiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.<sup>2</sup></p> <p>- Zagrożenie to zostało uznane za potencjalne ponieważ istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym, ale związek ten nie został potwierdzony (przypadki zgłaszane w ramach spontanicznego raportowania).</p>
<b>Interakcje z lekami przeciwnadciśnieniowymi</b>	<p>- Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny <math>\alpha_1</math>, aripiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych.<sup>2</sup></p> <p>- Zagrożenie to zostało uznane za potencjalne ponieważ istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym, ale ten związek nie został potwierdzony (można się go spodziewać ze względu na właściwości substancji czynnej).</p>
<b>Interakcje z inhibitorami CYP2D6 i CYP3A4</b>	<p>- Aripiprazol jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 oraz CYP2D6.<sup>1</sup></p> <p>- Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, może zwiększyć stężenie aripiprazolu w osoczu o około 60%; informacja o produkcie leczniczym podaje, że dawka aripiprazolu powinna zostać zmniejszona o połowę podczas jednoczesnego podawania z ketokonazolem. Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że ketokonazol zwiększa pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (area under the curve - AUC) i maksymalne stężenie leku we krwi po podaniu (<math>C_{max}</math>) aripiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, zaś AUC i <math>C_{max}</math> dehydroaripiprazolu (aktywny metabolit) odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia aripiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6. Inne produkty lecznicze silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy</p>

	<p>HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkowanie.<sup>1,2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Podobnie, w przypadku jednoczesnego podawania chinidyny i aripiprazolu, należy zmniejszyć dawkę aripiprazolu o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wykazały, że silny inhibitor enzymu CYP2D6 (chinidyna) zwiększa AUC aripiprazolu o 107%, podczas gdy <math>C_{max}</math> nie zmienia się. AUC i <math>C_{max}</math> dehydroarypiprazolu, aktywnego metabolitu, były zmniejszone o 32% i 47%.<sup>1,2</sup></li> <li>- Inne silne inhibitory grupy enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki i w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.<sup>2</sup></li> <li>- Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem terapii obydwoma lekami.<sup>2</sup></li> <li>- W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu lub escitalopramu) lub CYP2D6 z aripiprazolem można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia aripiprazolu.<sup>2</sup></li> <li>- Zagrożenie to zostało uznane za potencjalne ponieważ istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym, ale związek ten nie został potwierdzony (można się go spodziewać ze względu na właściwości substancji czynnej).</li> </ul>
<p><b>Interakcje z lekami indukującymi CYP3A4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stężenie aripiprazolu w osoczu może się zmniejszyć o około 70% w przypadku jednoczesnego podawania karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4. Dawkę aripiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną.<sup>1</sup> Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4, średnia geometryczna <math>C_{max}</math> i AUC aripiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania aripiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroarypiprazolu średnie geometryczne <math>C_{max}</math> i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas leczenia samym aripiprazolem.<sup>1,2</sup></li> <li>- Można spodziewać się, że inne silne induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) mogą działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę.<sup>2</sup></li> <li>- Po zakończeniu podawania silnego induktora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę aripiprazolu do zalecanej.<sup>2</sup></li> </ul>

	<p>- Zagrożenie to zostało uznane za potencjalne ponieważ istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym, ale związek ten nie został potwierdzony (należy się go spodziewać ze względu na właściwości substancji czynnej).</p>
<p><b>Stosowanie leku w czasie ciąży</b></p>	<p>- Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich kontrolowanych badań dotyczących wpływu aripiprazolu na kobiety w okresie ciąży. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, ten produkt leczniczy nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.<sup>2</sup></p> <p>- Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu produktu leczniczego na płód.<sup>2</sup></p> <p>- Odnotowano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego ze stosowaniem aripiprazolu. Stanowi to główny powód, dla którego wnioskodawca uznał stosowanie aripiprazolu podczas ciąży za potencjalne zagrożenie.</p> <p>- Noworodki, które były narażone na działanie leków antypsychotycznych (w tym aripiprazol) w czasie trzeciego trymestru ciąży, są w grupie zagrożonej wystąpieniem działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawami odstawiennymi. Objawy występujące u noworodków mogą różnić się ciężkością przebiegu oraz czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.<sup>2</sup></p> <p>- Należy poradzić pacjentkom, aby poinformowały lekarza, jeśli w trakcie leczenia aripiprazolem zajdą w ciążę lub planują zajście w ciążę.</p>
<p><b>Karmienie piersią podczas stosowania leku</b></p>	<p>- Aripiprazol przenika do mleka ludzkiego. Lekarz powinien poradzić pacjentce, by nie karmiła piersią, jeżeli przyjmuje aripiprazol.<sup>2</sup></p> <p>- Zagrożenie to zostało uznane za potencjalne ponieważ istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym, ale związek ten nie został potwierdzony.</p>

<p><b>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</b></p>	<p>- Aripiprazol może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.<sup>1</sup></p> <p>- Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych, pacjent powinien zachować szczególną ostrożność podczas obsługiwanie maszyn, w tym pojazdów, do czasu kiedy upewni się, że aripiprazol nie działa na niego niekorzystnie. U niektórych dzieci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I częstość występowania senności oraz zmęczenia jest zwiększona.<sup>2</sup></p> <p>- Ryzyko to zostało uznane za potencjalne ponieważ istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym, ale związek ten nie został potwierdzony.</p>
<p><b>Dystonia</b></p>	<p>- Objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą występować po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większej ciężkości podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji w dużych mocach i większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i młodszych grup wiekowych.<sup>2</sup></p> <p>- Zagrożenie to zostało uznane za potencjalne ponieważ istnieje podejrzenie związku z produktem leczniczym, ale związek ten nie został potwierdzony (można się go spodziewać ze względu na właściwości substancji czynnej). Ponadto, jest to efekt klasy.</p>

### Brakujące informacje

#### Podsumowanie rekomendacji dotyczących brakujących informacji

Ryzyko	Dostępne informacje
<p><b>Stosowanie u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat</b></p>	<p>- Aripiprazol nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.<sup>2</sup></p>
<p><b>Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami autystycznymi w wieku poniżej 18 lat</b></p>	<p>- Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aripiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>- U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat aripiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach z użyciem placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2-15 mg/dobę), a w drugim stałą dawkę (5, 10 lub 15 mg/dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki</p>

	<p>2 mg/dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg/dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Jednakże, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (&lt;3 ng/ml) i u chłopców (&lt;2 ng/ml) leczonych aripiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach kontrolowanych placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie aripiprazolu.<sup>2</sup></p> <p>- Arypiprazol badano także w trwającym długo badaniu podtrzymującym, kontrolowanym placebo. Po 13-26-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem aripiprazolu (w dawkach 2-15 mg/dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie aripiprazolem bądź też otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu w tygodniu 16. były następujące: 35% dla grupy stosującej aripiprazol oraz 52% dla grupy placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w ciągu 16 tygodni (arypiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) z zastosowaniem aripiprazolu wynosił 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średni wzrost o 2,2 kg dla aripiprazolu w porównaniu do 0,6 kg dla placebo.<sup>2</sup></p>
<p><b>Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby</b></p>	<p>- Nie ma wystarczających danych do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkowanie. Niemniej jednak, najwyższą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.<sup>2</sup></p>
<p><b>Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 rż.)</b></p>	<p>- Skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I nie została zbadana u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p>- W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4; zakres: 56-99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych aripiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny tych zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe</p>

	<p>zgon), albo z chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc). Odnotowano wystąpienie działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia), w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres 78-88 lat). Ogólnie 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem w tych badaniach zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Jednakże, w jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania, u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego.<sup>2</sup></p>
<b>Pacjenci ze współistniejącym ADHD</b>	<p>- Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów leczniczych jednocześnie.<sup>2</sup></p>

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

Wnioskodawca stoi na stanowisku, że konieczne są tylko rutynowe działania służące minimalizacji ryzyka, które obejmują druki informacyjne (dla większości określonych zagrożeń) oraz ograniczenie wynikające ze statusu rejestracyjnego leku (lek wydawany tylko na receptę).

Nie ustalono żadnych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

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

Nie dotyczy. Żadne badania będące warunkiem dopuszczenia do obrotu nie są proponowane przez wnioskodawcę.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych**

##### **Znaczące zmiany dotyczące planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
01	Data zatwierdzenia dokumentu: 2014-05-15	Nie dotyczy	Pierwsza wersja. Dotyczy wszystkich dawek i postaci farmaceutycznych.

---

<sup>1</sup> Sweetman SC, editor. Martindale: The complete drug reference. 36th ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2009. p. 962-963.

<sup>2</sup> Abilify Tablets, Orodispersible Tablets, Oral Solution. [Summary of Products Characteristics]; Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd; 2013. Available from: URL: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18494/SPC/Abilify>

<sup>3</sup> WHO. Mental health – Schizophrenia. [Online] 2013? [cited 2013 Dec 06]; Available from: URL: [http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/)

<sup>4</sup> McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.

<sup>5</sup> BMJ. Bipolar disorder in adults – Epidemiology. [Online] 2013 [cited 2013 Dec 06]; Available from: URL: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/488/basics/epidemiology.html>

<sup>6</sup> EMA. Abilify (aripiprazole) - EPAR summary for the public. [Online] 2009 [cited 2013 Dec 06]; Available from: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000471/WC500020171.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000471/WC500020171.pdf)

<sup>7</sup> EMA. Abilify - Scientific Discussion [Online] 2005 [cited 2013 Dec 17]; Available from: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000471/WC500020164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000471/WC500020164.pdf)

<sup>8</sup> Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2010 Nov;123(2-3):225-33.

<sup>9</sup> Lin TW, Lee BS, Liao YC, Chiu NY, Hsu WY. High dosage of aripiprazole-induced dysphagia. *Int J Eat Disord.* 2012 Mar;45(2):305-6.