

<b>SUBSTANCJA CZYNNNA (INN)</b>	<b>Arypiprazol</b>
<b>GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA (KOD ATC)</b>	<b>Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AX12</b>
<b>PODMIOT ODPOWIEDZIALNY</b>	<b>PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 140 00 Praha 4, Republika Czeska</b>
<b>NAZWA HANDLOWA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM</b>	<b>Aripsan, 5 mg,tabletki Aripsan, 10 mg,tabletki Aripsan, 15 mg, tabletki</b>

## **VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Aripsan przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

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

Schizofrenia jest ciężką postacią zaburzenia psychicznego, które dotyka około 7 osób na tysiąc w populacji dorosłych, głównie w wieku od 15 do 35 lat.

Chociaż częstość występowania jest mała (3-10 000), chorobowość jest wysoka ze względu na przewlekły charakter tej choroby. Na schizofrenię choruje około 24 milionów osób na całym świecie. Schizofrenię można leczyć, a leczenie jest bardziej skuteczne w początkowych etapach choroby.

Ponad 50% osób chorujących na schizofrenię nie otrzymuje właściwej opieki. 90% osób z nieleczoną schizofrenią zamieszkuje kraje rozwijające się. Opieka nad chorymi na schizofrenię może być prowadzona na poziomie społeczności, z aktywnym udziałem rodziny oraz pracowników społecznych.<sup>1</sup>

W 2004 roku, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) umieściła zaburzenia dwubiegunowe jako 12.te z najczęstszych przyczyn powodujących inwalidztwo umiarkowanego do ciężkiego stopnia. Dotyczyło to wszystkich grup wiekowych, a chorobowość w okresie życia w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wynosiła 4 procent. Zaburzenia dwubiegunowe nie są powiązane z rasą, płcią lub pochodzeniem etnicznym. Chociaż mogą wystąpić w każdym wieku, zaburzenia dwubiegunowe występują najczęściej u osób młodszych niż 25 lat. Średnia wieku w którym występuje początek objawów wynosi 18 lat w przypadku choroby dwubiegunowej typu I oraz 22 lata w przypadku choroby dwubiegunowej typu II.2

<sup>1</sup> WHO 2014. Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/)

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

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

Skuteczność aripiprazolu udowodniono w wielu badaniach klinicznych.

W przypadku leczenia schizofrenii, przeprowadzono trzy główne badania kliniczne, które trwały od czterech do sześciu tygodni. Do badań włączono 1203 dorosłe osoby, a porównywano w nich tabletki leku o nazwie Abilify (zawierające aripiprazol) oraz placebo (nieaktywne leczenie). Skuteczność aripiprazolu w zapobieganiu nawrotów objawów była oceniana w trzech badaniach trwających do roku. W dwóch z nich jako lek porównawczy stosowano haloperydol (inny lek przeciwpsychotyczny). Aripiprazol był również porównywany z placebo w jednym z badań, które obejmowało 302 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat. We wszystkich tych badaniach mierzono zmiany w objawach u pacjentów, stosując standardową skalę oceny schizofrenii.

W przypadku leczenia choroby dwubiegunowej, przeprowadzono osiem głównych badań podając doustnie dorosłym tabletki leku Abilify. W pięciu z tych badań, u 1900 osób przez ponad trzy tygodnie porównywano aripiprazol z placebo, a dwa badania były dalej kontynuowane przez dziewięć tygodni w celu obserwacji skuteczności leczenia podtrzymującego. Jako leki porównawcze stosowano haloperydol i lit (inny lek przeciwpsychotyczny). W szóstym badaniu, u 347 dorosłych osób przez ponad 12 tygodni porównywano aripiprazol z haloperydolem, a w siódmym porównywano aripiprazol z placebo w zapobieganiu nawrotom objawów manii, ustabilizowanych już podawaniem leku Abilify. W ósmym badaniu, u 384 dorosłych osób obserwowano skuteczność leczenia po dołączeniu do istniejącego leczenia litem lub walproinianem (inny lek przeciwpsychotyczny) aripiprazolu lub placebo. Aripiprazol porównywano również z placebo w jednym badaniu z udziałem 296 dzieci i młodzieży.

We wszystkich badaniach oceniano zmianę w objawach stosując standardową skalę oceny choroby dwubiegunowej lub oceniając liczbę pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.

W prowadzonych przez krótki czas badaniach u dorosłych pacjentów ze schizofrenia, aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo. W badaniach po leczeniu trwającym do roku, aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo i tak samo skuteczny jak haloperydol. Aripiprazol był także bardziej skuteczny niż placebo w badaniu trwającym sześć tygodni u dorosłych, a jego działanie utrzymywało się przez co najmniej sześć miesięcy u pacjentów w wieku powyżej 15 lat. W obu badaniach podawano roztwór do wstrzykiwań, a u pacjentów otrzymujących aripiprazol, zmniejszenie objawów pobudzenia było większe w porównaniu do grupy, która otrzymywała placebo.

W przypadku leczenia choroby dwubiegunowej, w czterech z pięciu prowadzonych przez krótki czas badaniach u dorosłych, aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów manii. W obserwacji trwającej trzy tygodnie, skuteczność aripiprazolu była podobna do skuteczności haloperydolu i litu. To działanie utrzymywało się do 12 tygodni. Aripiprazol był także bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów manii u pacjentów leczonych uprzednio przez 74 tygodnie, u których dołączono go do uprzednio podawanego leczenia. W badaniach u dzieci i młodzieży, lek Abilify był także bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów manii w przebiegu choroby dwubiegunowej.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> EPAR summary for the public. Abilify (aripiprazole) EMA/734452/2012; EMEA/H/C/000471. 2013.

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

Niewiadome związane z korzyściami z leczenia nie są znane.

## VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Niekontrolowane ruchy ciała, w tym mimowolne ruchy twarzy lub ciała (Objawy pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy)	Niekontrolowane ruchy, w tym późne dyskinezy (mimowolne ruchy twarzy lub ciała) są powiązane ze stosowaniem arypiprazolu	Można zapobiegać takim reakcjom uważnie monitorując pacjenta.  Jeśli u pacjentów leczonych arypiprazolem wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Lekarz zawsze powinien ocenić takie przypadki oraz odpowiednią długość leczenia.
Zaburzenia z występującą gorączką, zaburzeniami świadomości oraz sztywnością mięśni (złośliwy zespół neuroleptyczny)	Wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest powiązane ze stosowaniem arypiprazolu. Częstość tego powikłania jest nieznana.	Jeśli u pacjenta wystąpiły jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o złośliwym zespole neuroleptycznym, bądź niewyjaśnionego pochodzenia gorączka bez innych objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy przerwać leczenie arypiprazolem.

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje
Drgawki	W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia arypiprazolem. Z tego powodu, arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby, wiążące się ze skłonnością do takich napadów.
Zwiększenie masy ciała	U pacjentów leczonych arypiprazolem zgłaszano zwiększenie masy ciała. W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie arypiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki.
Senność (nadmierna senność) lub uczucie zmęczenia	Senność i uczucie zmęczenia są powiązane ze stosowaniem arypiprazolu. W populacji dzieci i młodzieży senność oraz zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, w porównaniu do pacjentów ze schizofrenią.
Duże stężenie cukru we krwi i cukrzyca	Hiperglikemia i cukrzyca są powiązane ze stosowaniem arypiprazolu.

(Hiperglikemia i cukrzyca)	Czynnikami ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. Pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani co do pogorszenia kontroli glikemii.
Zdarzenia związane z samobójstwem	Próby samobójcze, myśli samobójcze a także dokonane samobójstwa są powiązane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinna się odbywać pod ścisłą kontrolą.
Niskie ciśnienie tętnicze po przyjęciu pozycji stojącej. (Niedociśnienie ortostatyczne)	Niedociśnienie ortostatyczne jest powiązane ze stosowaniem aripiprazolu. Regularnie należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, tętno, częstość oddechów oraz stan przytomności pacjenta.
Nieprawidłowe stężenie tłuszczów (kwasów tłuszczowych) we krwi (Dyslipidemia)	W analizie zbiorczej z badań klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych u dorosłych, dotyczącej parametrów lipidowych, aripiprazol nie powodował znaczących klinicznie odchyleń w stężeniu cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL i LDL.
Choroby serca (Zaburzenia sercowo-naczyniowe)	Zaburzenia sercowo-naczyniowe są powiązane ze stosowaniem aripiprazolu. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub w stanach predysponujących do niedociśnienia.
Nieprawidłowości w przewodzeniu impulsów w sercu (Zaburzenia przewodzenia)	Zaburzenia przewodzenia są powiązane ze stosowaniem aripiprazolu. Aripiprazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.
Małe stężenie prolaktyny u dzieci (Małe stężenie prolaktyny u dzieci i młodzieży)	Małe stężenie prolaktyny u dzieci jest powiązane ze stosowaniem aripiprazolu. W zbiorczej analizie przeprowadzonej w populacji młodzieży (wiek od 13 do 17 lat), po ekspozycji na lek trwającej 2 lata częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt i chłopców wynosiła odpowiednio 29,5% i 48,3%. W populacji dzieci i młodzieży z chorobą dwubiegunową (wiek od 10 do 17 lat) po ekspozycji trwającej do 30 tygodni częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt i chłopców wynosiła odpowiednio 28,0% i 53,3%.
Trudności w połykaniu (Dysfagia)	Dysfagia jest powiązana ze stosowaniem aripiprazolu. Aripiprazol i inne przeciwpsychotyczne substancje czynne należy stosować z ostrożnością u pacjentów zagrożonych zachłystowym zapaleniem płuc.
Nietolerancja laktozy	Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.
Współistniejące ADHD (ang. <i>Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i> )	Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD (zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi), dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie. Tym, zaleca się szczególną ostrożność, jeśli te leki są jednocześnie stosowane.

Zwiększenie ryzyka zgonu i udaru u osób w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją (Zwiększona śmiertelność i częstość występowania incydentów naczyniowo-mózgowych u osób w podeszłym wieku z psychozą, związaną z demencją)	U osób w podeszłym wieku leczonych arypiprazolem zgłaszano występowanie incydentów naczyniowo-mózgowych, w tym zakończonych zgonem. Ten lek nie jest wskazany w leczeniu psychoz związanych z demencją.
Przymusowe uprawianie hazardu niezależne od osobistych i rodzinnych konsekwencji (Patologiczne uzależnienie od hazardu)	U pacjentów przyjmujących arypiprazol zgłaszano rzadko przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania i należy ich szczególnie uważnie obserwować.
Rzadki stan przebiegający z wysoką gorączką, pobudzeniem, dezorientacją, drżeniem i nagłymi skurczami mięśni (zespół serotoninowy)	U pacjentów przyjmujących arypiprazol zgłaszano przypadki występowania zespołu serotoninowego. Możliwe objawy podmiotowe i przedmiotowe takiego stanu mogą wystąpić zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznych lub leków, o których wiadomo, że powodują zwiększenie stężenia arypiprazolu.

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Na podstawie wyników badań, przeprowadzonych na zwierzętach, nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu leku na płód. Istnieje potencjalne ryzyko dla ludzi. Arypiprazol nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, a spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 15 lat są niewystarczające. Do czasu uzyskania dalszych danych, nie zaleca się stosowania arypiprazolu w tej grupie wiekowej.  Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) w leczeniu drażliwość związanej z zaburzeniami autystycznymi.  Epizody manii w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej: u młodszych pacjentów występuje zwiększone ryzyko działań niepożądanych

	powiązanych z arypiprazolem.  W związku z tym, arypiprazol nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat.
--	--

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

Wszystkie leki mają opracowaną charakterystykę produktu leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom oraz innym zawodom medycznym szczegółowych informacji dotyczących stosowania tego produktu leczniczego, możliwego ryzyka i zalecanego postępowania w celu jego minimalizacji. Skrócona informacja tego dokumentu w powszechnie stosowanym języku jest dostarczana jako Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika. Zalecenia zawarte w tej ulotce są rutynowymi zaleceniami w celu zmniejszenia możliwego ryzyka związanego ze stosowaniem leku.

Dla tego leku nie ma dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.

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

Nie dotyczy.

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

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
01	30.05.2014	Pierwsza wersja Planu zarządzania ryzykiem	Pierwsza wersja Planu zarządzania ryzykiem
02	27.03.2015	<p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy.</li> <li>• Złośliwy zespół neuroleptyczny.</li> </ul> <p>Istotne potencjalne ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drgawki.</li> <li>• Zwiększenie masy ciała.</li> <li>• Senność i uczucie zmęczenia.</li> <li>• Hiperglikemia i cukrzyca.</li> <li>• Zdarzenia związane z samobójstwem.</li> <li>• Niedociśnienie ortostatyczne.</li> <li>• Dyslipidemia.</li> <li>• Zaburzenia sercowo naczyniowe.</li> </ul>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia przewodzenia.</li> <li>• Wpływ na wzrost.</li> <li>• Małe stężenie prolaktyny u dzieci i młodzieży.</li> <li>• Dysfagia (dotyczy szczególnie pacjentów ze schizofrenią).</li> <li>• Stosowanie u pacjentów z nietolerancją laktozy.</li> <li>• Współistniejące ADHD.</li> <li>• Interakcje lekowe</li> <li>• Zwiększona śmiertelność i częstość występowania incydentów naczyniowo-mózgowych u osób w podeszłym wieku z psychozą, związaną z demencją.</li> <li>• Patologiczne uzależnienie od hazardu.</li> <li>• Zespół serotoninowy.</li> <li>• Działania niepożądane dotyczące wątroby.</li> </ul> <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią.</li> <li>• Stosowanie u dzieci i młodzieży</li> </ul>	
03	27.06.2015	Bez zmian	