

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Explemed jest wskazany do leczenia schizofrenii i epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I. Oba stany stanowią znaczące obciążenie ekonomiczne i chorobowe w krajach europejskich, a ich leczenie znajduje się wśród głównych priorytetów Światowej Organizacji Zdrowia. Oba stany chorobowe wymagają zwykle długotrwałej lub trwającej przez całe życie opieki, a każdy z nich jest odpowiedzialny za około 2,3% wszystkich lat życia przeżytych z niepełnosprawnością w Europie.

Schizofrenia jest chorobą, która typowo rozpoczyna się w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości i charakteryzuje się słyszeniem, widzeniem lub odczuwaniem nieistniejących rzeczy, podejrzliwością, błędnymi przekonaniem, chaotyczną mową i zachowaniem oraz zubożeniem uczuciowym. Według obszernego artykułu przeglądowego opublikowanego w 2008 roku, na całym świecie schizofrenia występuje u około 8 na 1000 mężczyzn oraz u 6 na 1000 kobiet z 2 nowymi przypadkami występującymi co roku wśród każdego 1000 osób. Choroba jest także odpowiedzialna na średnio 3-krotny wzrost ryzyka zgonu.

Osoby dotknięte epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I mają objawy takie jak uczucie „wyższości” (nadmiernego poczucia własnej wartości), nadmiar energii, mniejsza niż zwykle potrzeba snu, bardzo szybka mowa z goniwą pomysłów oraz niekiedy nasilone rozdrażnienie. Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I występuje u około 6 na 1000 osób na świecie, natomiast szacuje się, że choroba występuje u około 12 na 1000 dzieci i młodzieży do 18. roku życia. Duże badanie holenderskie wykazało niedawno, że co roku występują 4 nowe przypadki zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I wśród każdego 1000 osób. Autorzy stwierdzili również, że większość przypadków występuje w okresie wczesnej dorosłości i w średnim wieku. Pacjenci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I mają większą niż w całej populacji tendencję do nadużywania alkoholu i narkotyków, występowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i zaburzeń lękowych.

VI. 2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Explemed jest lekiem odtwórczym (generycznym) zawierającym substancję czynną, arypiprazol. Arypiprazol został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w 2004 roku w leczeniu schizofrenii. Przed dopuszczeniem do obrotu, trzy kluczowe badania obejmujące łącznie 1203 pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym wykazały, że podawanie arypiprazolu prowadzi do znaczącej poprawy objawów w porównaniu z placebo, co oceniano przy użyciu dwóch standardowych narzędzi; Skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (PANSS) oraz Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) Nasilenia Choroby.

W 2008 roku dopuszczenie arypiprazolu do obrotu zostało rozszerzone o nowe wskazania obejmując leczenie i zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I. W 8 krótkookresowych badaniach prowadzonych z udziałem 2247 pacjentów z epizodami maniakalnymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, arypiprazol wykazywał zwalczanie objawów lepsze niż placebo i porównywalne z

innymi lekami (sole litu i haloperydol), co oceniano w Skali Oceny Manii Younga (Y-MRS); natomiast w długookresowym, 74-tygodniowym badaniu obejmującym 160 pacjentów, epizody maniakalne występowały znacznie rzadziej wśród pacjentów leczonych aripiprazolem (8% [6]), niż wśród otrzymujących placebo (23% [19]).

W latach 2009 i 2012, stosowanie aripiprazolu zostało dopuszczone w leczeniu młodzieży (15 lat i powyżej w leczeniu schizofrenii, oraz 13 lat i powyżej w leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I). 302 pacjentom w wieku od 13 do 17 lat chorym na schizofrenię oraz 296 pacjentom w wieku od 10 do 17 lat z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I przydzielano losowo dawkę 10 lub 30 mg aripiprazolu, lub placebo. Oba badania wykazały, że pacjenci otrzymujący aripiprazol mieli znacząco i proporcjonalnie do dawki lepsze oceny w skalach PANSS (schizofrenia) oraz Y-MRS (zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I) niż pacjenci otrzymujący placebo.

W badaniu biorównoważności przeprowadzonym zgodnie z normami urzędowymi w roku 2010 (MC-0131) wykazano, że Explemed osiąga taki sam poziom aripiprazolu we krwi, jak produkt, którego dotyczą powyższe wyniki.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

- Nie określono skuteczności działania aripiprazolu u pacjentów poniżej 15. roku życia w leczeniu schizofrenii oraz poniżej 13. roku życia w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I.
- Utrzymywanie się korzystnego działania aripiprazolu przez wiele lat w świetle ogólnie większej liczby pacjentów opuszczających badania wymaga dalszego potwierdzenia.
- Jest także bardzo mało informacji na temat możliwych zmian skuteczności działania aripiprazolu u pacjentów w podeszłym wieku, u których występuje zwiększone ryzyko występowania różnych chorób przewlekłych i przyjmowania wielu leków.
- Niektóre leki, takie jak stosowane w zaburzeniach rytmu serca, przeciwdepresyjne lub ziołowe stosowane w leczeniu depresji lub lęku, przeciwgrzybicze, przeciw wirusowi HIV oraz przeciwpadaczkowe mogą mieć wpływ na dawkę aripiprazolu wymaganą do uzyskania działania leczniczego.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowe ruchy (Objawy pozapiramidowe extrapyramidal symptoms- EPS), w tym dyskineza późna)	Nieprawidłowe ruchy takie jak niekontrolowane drżenie i zrywy mięśniowe, niepokój ruchowy oraz drżenie mogą występować u do 1 na 10 pacjentów przyjmujących aripiprazol. U młodzieży w wieku 13 lat i powyżej, niekontrolowane drżenie i	Ostrożne dawkowanie i przestrzeganie przepisane go okresu leczenia minimalizują prawdopodobieństwo wystąpienia objawów. Zmniejszenie dawki po wystąpieniu początkowych objawów może złagodzić to działanie niepożądane.

	<p>zrywy mięśniowe oraz niepokój ruchowy mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów, natomiast „drżenie mięśni” i „niekontrolowane ruchy kończyn” występują „często” (u więcej niż 1 na 100 pacjentów). Większe dawki i dłuższy okres leczenia zwiększają prawdopodobieństwo ich występowania.</p>	
<p>Złośliwy zespół neuroleptyczny (neuroleptic malignant syndrome-NMS)</p>	<p>Złośliwy zespół neuroleptyczny występujący zwykle jako połączenie gorączki, sztywności mięśni, szybszego oddychania, zmniejszonej świadomości i nagłych zmian ciśnienia tętniczego i rytmu serca został opisany w powiązaniu ze stosowaniem aripiprazolu. Stan ten jest potencjalnie śmiertelny.</p>	<p>Na ogół nie ma możliwości uniknięcia, chociaż zidentyfikowano wiele domniemanych czynników ryzyka obejmujących szybkie zwiększanie dawki leku i równoległe stosowanie wielu leków przeciwpsychotycznych. Ostrożna modyfikacja dawki i minimalizacja liczby jednocześnie przyjmowanych leków przeciwpsychotycznych może zmniejszyć ryzyko. Po wystąpieniu objawów, w tym każdej gorączki o niewyjaśnionym pochodzeniu, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska.</p>
<p>Drgawki</p>	<p>Opisywano występowanie drgawek powiązane ze stosowaniem aripiprazolu.</p>	<p>Aripiprazol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z drgawkami lub stanami związanymi z drgawkami w wywiadzie.</p>
<p>Senność i zmęczenie</p>	<p>Senność i zmęczenie mogą zwykle występować u do 1 na 10 pacjentów przyjmujących aripiprazol, natomiast u dzieci i młodzieży mogą występować u więcej niż 1 na 10</p>	<p>W celu uniknięcia ewentualnych wypadków istotne jest, aby u każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie aripiprazolem zwracać uwagę, czy lek nie wywołuje nadmiernej</p>

	pacjentów. To działanie niepożądane stanowi ważną kwestię dotyczącą bezpieczeństwa, ponieważ może zmniejszać koncentrację uwagi i zwiększać podatność na wypadki.	senności lub zmęczenia i odpowiednio podejmować wszelkie niezbędne środki ostrożności.
Nadmierne uzależnienie od hazardu (patologiczne uzależnienie od hazardu)	Opisywano przypadki nadmiernego uzależnienia od hazardu powiązane ze stosowaniem arypiprazolu.	Zasięgnięcie porady medycznej przed rozpoczęciem leczenia arypiprazolem może pomóc pacjentom z nadmiernym uzależnieniem od hazardu w kontrolowaniu tej aktywności w trakcie leczenia.
Zdarzenia związane z samobójstwem	Myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa są dobrze znanymi cechami wielu chorób psychicznych i były opisywane w powiązaniu z leczeniem arypiprazolem.	Pacjenci z myślami samobójczymi lub uprzednimi próbami samobójczymi w wywiadzie wymagają ścisłego nadzoru w trakcie leczenia arypiprazolem. Ważne jest natychmiastowe zasięgnięcie pomocy medycznej w przypadku pojawienia się myśli lub odczuć dotyczących samouszkodzenia.
Przyrost masy ciała	Przyrost masy ciała jest ogólnym działaniem niepożądanym wielu leków przeciwpsychotycznych i był również opisywany w powiązaniu ze stosowaniem arypiprazolu. W badaniach klinicznych obejmujących dzieci i młodzież stwierdzono występowanie przyrostu masy ciała z częstością do 1 na 10 pacjentów przyjmujących arypiprazol. Są to głównie pacjenci z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy lub	Należy zawsze monitorować przyrost masy ciała u młodocianych pacjentów z epizodem maniakałnym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, a w razie znacznego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki arypiprazolu. Każdy pacjent z nieoczekiwanym przyrostem masy ciała w trakcie leczenia arypiprazolem powinien skonsultować się ze swoim lekarzem w celu omówienia możliwych sposobów

	nowotwory przysadki mózgowej, które zwiększają ryzyko przyrostu masy ciała.	przeciwdziałania.
Duże stężenie glukozy we krwi i cukrzyca (hiperglikemia i cukrzyca)	<p>Duże stężenie glukozy we krwi, wystąpienie lub zaostrzenie cukrzycy, kwasica ketonowa (ciała ketonowe we krwi i moczu) lub śpiączka były opisywane u pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem. Czynniki ryzyka mogące predysponować pacjentów do ciężkich powikłań obejmują otyłość oraz cukrzycę w wywiadzie rodzinnym.</p>	<p>Rozmowa z lekarzem ma istotne znaczenie dla pacjentów przed lub w trakcie leczenia aripiprazolem, jeśli występuje u nich duże stężenie glukozy we krwi (charakteryzujące się objawami takimi jak nadmierne pragnienie, oddawanie dużych ilości moczu, zwiększenie apetytu oraz uczucie osłabienia) lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. Należy regularnie monitorować stężenie glukozy we krwi oraz innych odnośnych parametrów laboratoryjnych u pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka cukrzycy.</p>
Choroby serca i naczyń krwionośnych (Zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym [w tym nieprawidłowości przewodnictwa, niedociśnienie ortostatyczne oraz zwiększona śmiertelność i niepożądane reakcje naczyniowo-mózgowe (cerebrovascular adverse reactions- CVA) u pacjentów w podeszłym wieku z psychozami związanymi z otępieniem])	<p>Zawroty głowy, zwłaszcza przy wstawaniu z pozycji leżącej lub siedzącej oraz występowanie szybkiego rytmu serca mogą występować u do 1 na 100 pacjentów przyjmujących aripiprazol, natomiast u młodzieży w wieku 13 lat i powyżej mogą występować u do 1 na 10 pacjentów. Nieprawidłowa częstość pracy serca, nagły nieoczekiwany zgon, zawał serca, omdlenie, wysokie ciśnienie tętnicze, zakrzepy żyłne, zwłaszcza w kończynach, które mogą przemieszczać się do płuc powodując stan potencjalnego zagrożenia życia, również były opisywane w powiązaniu ze stosowaniem aripiprazolu.</p>	<p>Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi, udarami lub „miniudarami” mózgu, nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym, zakrzepami krwi, przyjmujący leki korygujące lub utrzymujące prawidłowy rytm serca (leki antyarytmiczne), oraz z chorobami sercowo-naczyniowymi lub zakrzepicą w wywiadzie rodzinnym powinni omówić ze swoim lekarzem stosowanie dostępnych środków zapobiegawczych. Pacjenci, u których wystąpił obrzęk, ból i zaczerwienienie kończyny dolnej, ból w klatce piersiowej lub duszność powinni natychmiast zasięgnąć pomocy medycznej.</p>

	<p>Nieprawidłowa częstość pracy serca i nagły nieoczekiwany zgon mogą wynikać z różnych zaburzeń rytmu serca.</p> <p>Stwierdzono więcej przypadków zgonów wśród pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem przyjmujących aripiprazol. Ponadto opisywano przypadki udarów lub „miniudarów” mózgu.</p>	<p>Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem (utrata pamięci i innych funkcji umysłowych) lub ich krewni/opiekunowie powinni poinformować lekarza o przebytych udarze lub „miniudarze” mózgu,</p>
<p>Trudności w połykaniu (dysfagia)</p>	<p>Opisywano występowanie trudności w połykaniu powiązane ze stosowaniem wielu leków przeciwpyschotycznych, w tym aripiprazolu. To działanie niepożądane jest niebezpieczne, ponieważ może powodować przypadkowe zachłyśnięcie się pokarmem i w następstwie zapalenie płuc.</p>	<p>Pacjentom, którzy odczuwają jakiegokolwiek trudności w połykaniu zalecana jest konsultacja ze swoim lekarzem.</p>
<p>Zespół serotoninowy</p>	<p>U pacjentów otrzymujących aripiprazol opisywano przypadki zespołu serotoninowego (reakcji mogącej wywoływać uczucie szczęścia, senność, nieporadność, niepokój ruchowy, uczucie bycia pijanym, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni).</p> <p>Ryzyko zespołu serotoninowego zwiększa się, gdy aripiprazol jest przyjmowany z lekami zwiększającymi poziom serotoniny, obejmującymi, lecz nieograniczającymi się do niektórych leków przeciwmigrenowych (tryptany), przeciwbólowych (tramadol, petydyna), przeciwdepresyjnych (SSRI takich jak paroksetyna i</p>	<p>W razie wystąpienia u pacjentów nieprawidłowych objawów przy jednoczesnym stosowaniu któregokolwiek z tych leków z aripiprazolem powinni oni skonsultować się ze swoim lekarzem.</p>

	fluoksetyna oraz trójpierścieniowych, takich jak klomipramina, amitryptylina), leków przeciwpyschotycznych (wenlafaksyna) oraz niektórych ziół leczniczych, takich jak dziurawiec.	
Działania niepożądane na wątrobę wywołujące uszkodzenie wątroby (zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby z jej uszkodzeniem)	Opisywano przypadki niewydolności wątroby, żółtaczkę, zapalenia wątroby oraz nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby we krwi wskazujących na uszkodzenie wątroby powiązane ze stosowaniem aripiprazolu.	Pacjenci, którzy zauważą zażółcenie skóry i(lub) twardówek oczu, odbarwienie stolca, lub mają nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby powinni zgłosić to swojemu lekarzowi.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Interakcje z lekami (Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4, inhibitorami CYP2D6, innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN lub alkoholem)	<p>Przyjmowanie aripiprazolu z niektórymi innymi lekami może zmieniać działanie każdego jednego lub obu leków lub może zwiększać ryzyko niektórych działań niepożądanych. Leki o znanej lub przewidywanej interakcji z aripiprazolem są wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce dla pacjenta. Najbardziej istotne z nich to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki obniżające ciśnienie krwi • Leki korygujące rytm serca • Leki przeciwdepresyjne i ziołowe stosowane w leczeniu depresji i lęku • Leki przeciwgrzybicze • Niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV • Leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki • Leki zwiększające poziom serotoniny: tryptany, tramadol, tryptofan, SSRI (takie jak paroksetyna i fluoksetyna), trójpierścieniowe (takie jak klomipramina, amitryptylina), petydyna, dziurawiec i wenlafaksyna. <p>W trakcie przyjmowania aripiprazolu należy także unikać spożywania alkoholu.</p>

--	--

Pominięte informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo w okresie ciąży i karmienia piersią (Bezpieczeństwo w okresie ciąży i laktacji)	Arypiprazol nie powinien być przyjmowany w okresie ciąży z powodu braku informacji dotyczących bezpieczeństwa i obaw wynikających z badań na zwierzętach. U noworodków urodzonych przez matki stosujące arypiprazol w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnie trzy miesiące ciąży): drżenie, sztywność i(lub) osłabienie mięśni, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem oraz trudności w spożywaniu pokarmu. Arypiprazol może występować w mleku kobiecym, z tego powodu karmienie piersią w okresie stosowania arypiprazolu nie jest zalecane.
Stosowanie u dzieci i młodzieży (Stosowanie u pacjentów pediatrycznych)	Arypiprazol nie jest stosowany u dzieci młodzieży poniżej 13. roku życia z powodu braku odpowiednich informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, oraz ponieważ młodsi pacjenci są bardziej zagrożeni wystąpieniem działań niepożądanych. U młodzieży w wieku 13 lat i powyżej występowały działania niepożądane, które pod względem częstości i typu były podobne do występujących u osób dorosłych z wyjątkiem senności, niekontrolowanych drżeń i zrywów mięśniowych, niepokoju ruchowego i zmęczenia, które były bardzo częste (u więcej niż 1 na 10 pacjentów), natomiast ból w nadbrzuszu, suchość w ustach, przyspieszony rytm serca, przyrost masy ciała, zwiększony apetyt, drżenie mięśni, niekontrolowane ruchy kończyn oraz zawroty głowy, zwłaszcza przy wstawaniu z pozycji leżącej lub siedzącej występowały często (u więcej niż 1 na 100 pacjentów).

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

Wszystkie leki mają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółowych informacji na temat stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizowania. Skrócona wersja napisana przystępnym językiem jest udostępniana w formie ulotki dla pacjenta. Środki podane w tym dokumencie są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta leku Explemed znajdują się w bazie danych URPL na stronie leku Explemed.

Broszury edukacyjne dla lekarzy oraz pacjentów/opiekunów mogą być udostępniane jako dodatkowy środek minimalizacji ryzyka w czasie wprowadzania leku do obrotu, jeśli wymaga

tego krajowy urząd rejestracji produktów leczniczych, w celu zwrócenia uwagi na znaczenie obserwacji występowania nieprawidłowych ruchów, przyrostu masy ciała oraz działań niepożądanych związanych z sennością/zmęczeniem u młodzieży w wieku 13 lat i powyżej z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I.

VI.2.6 Planowany plan rozwoju po dopuszczeniu leku do obrotu

Nie ma planowanych badań po dopuszczeniu leku do obrotu.

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

Nie dotyczy: pierwsze dopuszczenie do obrotu.