

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Lazurex (Arypiprazol) przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

#### Schizofrenia

Dane z badań epidemiologicznych dostarczają obecnie dowodów na potwierdzenie wniosku mówiącego, iż schizofrenia występuje powszechnie i charakteryzuje się podobnym obrazem klinicznym oraz profilem wieku i płci pacjentów w różnych populacjach. Natomiast nadal niewyjaśniony pozostaje zakres i charakter wpływu czynników genetycznych, neurorozwojowych i środowiskowych na etiologię tego schorzenia. W dłuższej perspektywie strategię badawczą budzącą największe nadzieje na nowe odkrycia niewątpliwie będą skupiały się głównie na rozkładzie populacji i behawioralnym wpływie potencjalnych czynników ryzyka i markerów sugerowanych przez biologiczne i genetyczne badania naukowe, zamiast opierać się na konstrukcjach badań klinicznych z wykorzystaniem ograniczonych badanych prób (Jablensky A. 2002).

Przegląd systematyczny danych epidemiologicznych wykazuje, że w przypadku osobnego rozpatrywania kategorii diagnostycznej schizofrenii wskaźniki chorobowości w ciągu całego życia i zapadalności wynoszą odpowiednio 0,30–0,66% i 10,2–22,0 na 100 000 osobolat. Wskaźniki różnią się trzykrotnie w zależności od zastosowanej definicji diagnostycznej schizofrenii: wąska definicja, obejmująca pacjentów z chorobą trwającą od co najmniej 6 miesięcy, w wieku poniżej 45 lat i z objawami negatywnymi, charakteryzuje się niższymi wskaźnikami niż szeroka definicja z mniej specyficznymi kryteriami. (van Os J., Kapur S. 2009)

Nowe dane pierwotne oraz przeglądy systematyczne przyczyniły się do rewizji niektórych od dawna utrzymujących się poglądów na temat epidemiologii schizofrenii (McGrath JJ., Susser ES. 2009):

- Wskaźniki zapadalności i chorobowości w przypadku schizofrenii wykazują znaczące różnice w zależności od regionu geograficznego.
- Prawdopodobieństwo rozwoju schizofrenii jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet (1,4 : 1).
- Status imigranta, urodzenie lub stałe zamieszkanie w mieście oraz podeszły wiek ojca są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii.
- Wystąpienie infekcji oraz sposób żywienia w okresie prenatalnym są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii.
- Osoby cierpiące na schizofrenię są narażone na 2–3-krotnie większe ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Ta rozbieżność współczynników umieralności mogła zwiększyć się w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat.

#### Choroba afektywna dwubiegunowa typu I

Wskaźnik chorobowości w ciągu całego życia w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej typu I wynosi od 0,5 do 1,5% w próbach wybranych ze społeczności lokalnej. Wskaźnik ten wzrasta do poziomu 4-9% u krewnych pierwszego stopnia. Wyniki połączonych badań z udziałem bliźniąt i dzieci adoptowanych sugerują, że znaczący odsetek przypadków choroby ma podłoże genetyczne (Wytyczne SIGN z 2005 r.)

Płeć ma wpływ zarówno na obraz kliniczny, jak i na przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej. Choroba afektywna dwubiegunowa typu I występuje z jednakową częstością u mężczyzn i kobiet, a wskaźnik chorobowości w ciągu całego życia wynosi od 1,3 do 1,6%. Badania epidemiologiczne sugerują dymensjonalny (wymiarowy – w znaczeniu stanowiącym kontinuum) model choroby afektywnej dwubiegunowej na poziomie populacji. Oprócz cech diagnostycznych choroby afektywnej dwubiegunowej typu I (stan pobudzenia maniakalnego i depresja) oraz typu II (łagodny stan maniakalny i depresja) według kryteriów DSM-IV (Podręcznik Diagnostyki i Statystyki Chorób Umysłowych, wydanie czwarte) koncepcja spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej obejmuje szereg zaburzeń dwubiegunowych charakteryzujących się mniej oczywistym obrazem klinicznym i szacunkowym wskaźnikiem chorobowości w ciągu całego życia wynoszącym od 2,8 do 6,5% (Bauer M., Pfennig A. 2005).

Choroba afektywna dwubiegunowa nie wykazuje predylekcji do rasy, płci czy pochodzenia etnicznego. Choć choroba afektywna dwubiegunowa może wystąpić w dowolnym wieku, najczęściej przypadków obserwuje się wśród osób w wieku poniżej 25. roku życia. Średnia wieku w momencie wystąpienia objawów wynosi 18 lat w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej typu I oraz 22 lata w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej typu II (Price AL. 2012). Należy przeprowadzić metaanalizę wszystkich opublikowanych badań epidemiologicznych opisujących przypadki stanu maniakalnego lub choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów pediatrycznych w celu zbadania, czy zwiększa się prevalencja choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów pediatrycznych i czy wskaźniki różnią się znacząco w poszczególnych krajach. Całkowity wskaźnik częstości występowania choroby afektywnej dwubiegunowej wyniósł 1,8% (95% CI, 1,1%-3,0%) i nie różnił się znacząco pomiędzy USA a innymi krajami (Van Meter AR. i wsp. 2011).

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

### Schizofrenia

U osób dorosłych skuteczność tego leku w doraźnym leczeniu epizodów schizofrenii wykazano w kilku badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych za pomocą placebo. Początek działania terapeutycznego stwierdzono już po jednym lub dwóch tygodniach. Łączna analiza post-hoc danych dotyczących skuteczności uzyskanych w pięciu trwających krótko badaniach wykazała, że aripiprazol przyniósł poprawę w zakresie wszystkich pięciu grup objawów w skali PANSS (objawy pozytywne, objawy negatywne, myśli chaotyczne, depresja/niepokój i wrogość) w porównaniu z oceną wyjściową, a wyniki były porównywalne z leczeniem haloperydołem i rysperydonem. Dłuższe, trwające do 52 tygodni, badania dotyczące leczenia podtrzymującego również wspierają zastosowanie aripiprazolu w leczeniu przewlekłej schizofrenii. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach należeli w większości do grupy wiekowej poniżej 65. roku życia. (Rado J., Janicak PG. 2010)

### Choroba afektywna dwubiegunowa typu I w populacji pediatrycznej

W celu oceny długotrwałej skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji aripiprazolu u pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, zespół Findling RL. i wsp. przeprowadził randomizowane, 30-tygodniowe badanie aripiprazolu (w dawce 10 lub 30 mg/dobę) metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane za pomocą placebo u młodzieży (w wieku 10-17 lat) z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (typ maniakalny lub mieszany) z cechami psychotycznymi lub bez takich cech (n = 296).

Spośród 210 pacjentów, których włączono do 26-tygodniowej fazy przedłużenia badania, 32,4% ukończyło badanie (45,3% z grupy stosującej aripiprazol w dawce 10 mg/dobę; 31,0% z grupy leczonej aripiprazolem w dawce 30 mg/dobę oraz 18,8% z grupy stosującej placebo). W przypadku obu dawek aripiprazolu wykazano znacząco (p <0,001) większą poprawę w zakresie całkowitego wyniku w skali YMRS w punkcie końcowym w porównaniu z placebo w określonej protokołem analizie metodą LOCF (ekstrapolacji ostatniej obserwacji), lecz nie w pomiarach metodą OC (obserwowane przypadki) lub MMRM (modele mieszane dla powtarzanych pomiarów) w tygodniu 30. Całkowity czas do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny był dłuższy w przypadku stosowania aripiprazolu w dawce 10 mg/dobę (15,6 tygodnia) i aripiprazolu w dawce 30 mg/dobę (9,5 tygodnia) w porównaniu z placebo (5,3 tygodnia; w obu przypadkach p<0,05 w porównaniu z placebo). Obie dawki aripiprazolu wykazały znaczącą wyższość wobec placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, wyniku w skali CGAS (ocena funkcjonowania dziecka) oraz w skali CGI-BP (globalna ocena kliniczna nasilenia choroby afektywnej dwubiegunowej) ogółem i w odniesieniu do stanu maniakalnego w punkcie końcowym we wszystkich analizach. Często zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy, senność i objawy pozapiramidowe.

### WNIOSKI:

Aripiprazol w dawce 10 mg/dobę i 30 mg/dobę wykazał wyższość w stosunku do placebo i charakteryzował się ogólnie dobrym profilem tolerancji u pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I w okresie leczenia trwającym do 30 tygodni. Pomimo korzyści wynikających z leczenia, odsetek pacjentów kończących pełny schemat leczenia był niski we wszystkich grupach terapeutycznych (Findling R.L. i wsp. 2013).

## **VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia**

Sokolski K.N. ocenił skuteczność stosowania arypiprazolu w leczeniu wspomagającym u pacjentów z objawami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, u których nie wystąpiła odpowiedź na standardowe leczenie. Arypiprazol wykazał skuteczność w leczeniu stanów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak również w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Dotychczas opublikowano tylko jeden raport wspierający zastosowanie omawianego leku w leczeniu fazy depresji w przebiegu tej choroby (Sokolski K.N. 2007).

Zespół Lee H.Y. i wsp. badał terapeutyczną skuteczność i tolerancję arypiprazolu u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Do badania włączono dwudziestu jeden pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dotyczące schizofrenii. Ocenę w skali PANSS (skala objawów pozytywnych i negatywnych) oraz w skali CGI (skala globalnej oceny klinicznej) przeprowadzono na początku badania i powtórzono po 1, 2, 4 i 8 tygodniach leczenia arypiprazolem. Znaczące korzyści stwierdzono po pierwszym tygodniu leczenia. Po 1 tygodniu leczenia arypiprazolem całkowity wynik w skali PANSS i wyniki w poszczególnych podskalach uległy znaczącemu obniżeniu. Ten znaczący spadek utrzymywał się przez cały okres badania. Średni wynik w skali CGI oceniającej nasilenie choroby również zmienił się znacząco po 2 tygodniach podawania arypiprazolu, w porównaniu z wynikami wyjściowymi, a ten znaczący efekt utrzymywał się w późniejszym okresie. Arypiprazol jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem przeciwpsychotycznym, odpowiednim dla pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Konieczne są dalsze badania z zastosowaniem liczniejszych badanych prób (Lee H.Y. i wsp. 2010).

#### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

##### Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Objawy pozapiramidowe (EPS – ang. <i>Extrapyramidal symptoms</i> ), w tym dyskineza późna	<p>Schizofrenia – w długoterminowym, 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym u pacjentów leczonych arypiprazolem stwierdzono obniżenie całkowitego wskaźnika częstości występowania (25,8%) EPS, w tym parkinsonizmu, akatyzi, dystonii i dyskinezy w porównaniu z pacjentami leczonymi haloperidolem (57,3%). W 26-tygodniowym badaniu kontrolowanym za pomocą placebo częstość występowania EPS wyniosła 19% w przypadku pacjentów leczonych arypiprazolem oraz 13,1% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. W innym, 26-tygodniowym badaniu kontrolowanym częstość występowania EPS wyniosła 14,8% w przypadku pacjentów leczonych arypiprazolem oraz 15,1% w przypadku pacjentów stosujących olanzapinę. Epizody maniakalne w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I – w 12-tygodniowym badaniu kontrolowanym częstość występowania EPS wyniosła 23,5% w przypadku pacjentów leczonych arypiprazolem oraz 53,3% w przypadku pacjentów stosujących haloperidol. W innym 12-tygodniowym badaniu klinicznym częstość występowania EPS wyniosła 26,6% w przypadku pacjentów leczonych arypiprazolem oraz 17,6% w przypadku pacjentów stosujących sole litu. W długoterminowej, 26-tygodniowej fazie leczenia podtrzymującego w ramach badania kontrolowanego za pomocą placebo częstość występowania EPS wyniosła 18,2% w przypadku pacjentów leczonych arypiprazolem oraz 15,7% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>Dyskineza późna: w jednorocznych lub krótszych badaniach klinicznych niezbyt często zgłaszano przypadki dyskinezy pojawiającej się w trakcie leczenia</p>	<p>Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>arypiprazolem. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinezy późnej u pacjenta stosującego arypiprazol należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy te mogą się przejściowo nasilić lub nawet pojawić się po odstawieniu leczenia.</p> <p>Niewielka częstość występowania objawów pozapiramidowych w związku z podawaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych doprowadziła do ich szerokiego stosowania w okresie ostatnich dziesięciu lat. Podawanie arypiprazolu, najnowszego leku z tej grupy, wiązało się z objawami pozapiramidowymi (np. akatyzią) i z poprawą późnych dyskinez, przy czym dotychczas nie było związane z pojawieniem się tych ostatnich (Maytal G. i wsp., 2006).</p> <p>Wielu autorów uważa, że atypowe leki przeciwpsychotyczne wykazują zmniejszone ryzyko wywoływania ruchów dyskinetycznych niż ich konwencjonalny odpowiedniki, takie jak haloperidol i flufenazyna. Nie oznacza to jednak, że leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi nie wiąże się z ryzykiem rozwoju dyskinez. Wręcz przeciwnie – podawanie wszystkich atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu, wiąże się z indukowaniem ruchów dyskinetycznych (Moseley C.N. i wsp., 2013).</p>	
Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS- <i>ang. Neuroleptic malignant syndrome</i> )	W badaniach klinicznych zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia NMS podczas leczenia arypiprazolem. Objawami klinicznymi NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia tętniczego, częstoskurcz, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe obejmujące zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinurię (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek. Zgłaszano jednak również przypadki zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizy, które niekoniecznie były związane z NMS. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o NMS bądź wysokiej gorączki o niewyjaśnionym podłożu bez dodatkowych objawów NMS należy odstawić wszelkie leki przeciwpsychotyczne, w tym arypiprazol 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg w postaci tabletek.	Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Cytopenia: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia	W badaniach klinicznych i/lub w obserwacjach po wprowadzeniu produktu do lecznictwa zgłaszano zdarzenia leukopenii/neutropenii występujące w związku czasowym zastosowaniem leków	Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo

Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>przeciwpyschotycznych, w tym arypiprazolu. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy. Potencjalnymi czynnikami ryzyka leukopenii/neutropenii są m.in. istniejące wcześniej zmniejszenie liczby leukocytów i leukopenia/neutropenia polekowa w wywiadzie. U pacjentów z istotnym klinicznie zmniejszeniem liczby leukocytów lub z leukopenią/neutropenią polekową w wywiadzie muszą być wykonywane częste badania kontrolne morfologii krwi pełnej w trakcie pierwszych kilku miesięcy leczenia i należy rozważyć odstawienie arypiprazolu po pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, jeśli nie będą występować inne czynniki przyczynowe tego stanu. Pacjentów z istotną klinicznie neutropenią należy poddawać dokładnej obserwacji pod kątem gorączki lub innych objawów podmiotowych lub przedmiotowych zakażenia oraz należy u nich wdrożyć bezzwłoczne leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (liczbą granulocytów obojętnochłonnych &lt;math&gt;&lt;1000/mm^3&lt;/math&gt;) należy przerwać podawanie leku Abilify i wykonywać badania kontrolne leukocytozy do chwili powrotu liczby leukocytów do normy.</p>	<p>wystąpienia tych reakcji niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
Reakcje alergiczne	<p>Po podaniu arypiprazolu może wystąpić reakcja alergiczna (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, w tym powiększenie języka, obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka).</p> <p>Mishra B. i wsp. opisują przypadek pacjenta, u którego rozwinęły się wykwity trądzikopodobne w trakcie leczenia arypiprazolem, które ustąpiły po odstawieniu arypiprazolu i zastosowaniu miejscowego kwasu retinoidowego. Wykwity trądzikopodobne mogły być wynikiem mechanizmu rozwoju alergii typu III u osoby z istniejącym wcześniej uczuleniem (Mishra B. i wsp., 2008).</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
Hiperglikemia/cukrzyca	<p>Hiperglikemia i cukrzyca: u pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpyschotycznymi, w tym arypiprazolem, zgłaszano występowanie epizodów hiperglikemii, w niektórych przypadkach bardzo nasilonych i związanych z kwasicią ketonową lub śpiączką hiperosmolarną bądź zgonem. Do czynników ryzyka, które mogą predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich powikłań, należą otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z zastosowaniem arypiprazolu nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) lub nieprawidłowych wyników laboratoryjnych oznaczeń glikemii w porównaniu z placebo. U pacjentów leczonych arypiprazolem i innymi</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi nie są dostępne dokładne oszacowania ryzyka działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, które umożliwiałyby przeprowadzenie bezpośrednich porównań. Pacjenci leczeni dowolnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, powinni być monitorowani pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), natomiast pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia stopnia kontroli glikemii.	zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Patologiczny hazard	Opisywano zaburzenia kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, hiperseksualność i kompulsywne dokonywanie zakupów, w związku ze stosowaniem agonistów receptorów dopaminy w serii przypadków i w retrospektywnych badaniach ankietowych pacjentów (Moore T.J. i wsp., 2014).	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Zachowania samobójcze	Na podstawie przeglądu i metaanalizy wyników wszystkich dostępnych randomizowanych badań kontrolowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (2303 pacjentów) oceniających skuteczność stosowania aripiprazolu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej odnotowano tylko jeden przypadek nieudanej próby samobójczej pacjenta leczonego aripiprazolem w fazie stabilizacji oraz jeden przypadek w grupie stosującej placebo w fazie podtrzymującej. Nie zgłoszono żadnych innych przypadków zachowań samobójczych (Fountoulakis K.N. i wsp. 2011).  W innym obszernym, wielośrodkowym badaniu porównującym aripiprazol z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (SGA) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zdarzeń samobójczych w przypadku stosowania aripiprazolu w kohorcie pacjentów z nowo rozpoznaną schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową (Yood M.U. i wsp. 2010).	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Zespół serotoninowy	Duża liczba leków, stosowanych w monoterapii w dużej dawce lub w skojarzeniu, może powodować zespół serotoninowy. Wiele przypadków toksyczności serotoninowej występuje u pacjentów, którzy przyjmowali połączenia lekowe powodujące synergistyczne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do

Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>zwiększenie stężenia serotoniny w szczelinie synaptycznej.[5] Tego typu toksyczność może również występować jako objaw przedawkowania pojedynczego leku serotoninerdycznego.</p> <p>Donoszono o przypadkach zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących aripiprazol, przy czym potencjalne objawy podmiotowe i przedmiotowe tego stanu mogą występować zwłaszcza w warunkach równoczesnego stosowania tego leku z innymi lekami serotoninerdycznymi, takimi jak SSRI/SNRI, lub z lekami powodującymi zwiększenie stężenia aripiprazolu.</p>	<p>obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
<p>Zaburzenie serca: komorowe zaburzenia serca, zatrzymanie akcji serca, torsades de pointes</p>	<p>W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym, prowadzonym od stycznia 2007 r. do marca 2010 r. w 27 ośrodkach badawczych, zespół Stroup T.S. i wsp. ocenił, że przestawienie pacjentów z leczenia olanzapiną, kwetiapiną lub rysperydonem na leczenie aripiprazolem wiązało się z większą redukcją przewidywanego 10-letniego ryzyka choroby wieńcowej niż stosowanie samej terapii behawioralnej. Korzystny wpływ tej zamiany leczenia na zespół metaboliczny nie był znaczący statystycznie (Stroup T.S. i wsp. 2013).</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
<p>Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)</p>	<p>Badania obserwacyjne wykazują zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne. Pomimo różnych metod i wielu ograniczeń badania te dają względnie zgodne wyniki. Nie opisywano często w praktyce klinicznej występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, jednak może ona prowadzić do zgonu. Największe ryzyko istnieje w trakcie pierwszych 3 miesięcy stosowania leków z tej grupy. Mechanizmy biologiczne biorące udział w patogenezie tego możliwego działania niepożądanego są w znacznej mierze nieznanne, wysuwano jednak szereg hipotez, m.in. sedacja polekowa, otyłość, zwiększone stężenie przeciwciał antyfosfolipidowych, zwiększona agregacja płytek, hiperhomocysteinemia i hiperprolaktynemia. Lekarze muszą zdawać sobie sprawę z tego możliwego niepożądanego działania leku. Chociaż nie opublikowano odpowiednich danych naukowych, powinni rozważyć odstawienie leków przeciwpsychotycznych lub zmianę tych leków na inne u pacjentów z ŻChZZ (Hagg S. i wsp. 2009; Masopust J. i wsp. 2012).</p> <p>W Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym MHRA</p>	

Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>(Agencja Leków w Wielkiej Brytanii) omawia ryzyko ŻChZZ związanej ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Związek pomiędzy tymi lekami a ŻChZZ sugerowano około 50 lat temu, jednak nie wykazano jednoznacznie jego istnienia. Obecnie ostrzeżenia o związku z ŻChZZ są zawarte w drukach informacyjnych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych: arypiprazolu, klozapiny i olanzapiny. W okresie od 1 lipca 1963 r. do 25 czerwca 2008 r. MHRA otrzymała łącznie 303 zgłoszenia podejrzeń działań niepożądanych typu zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej związanych ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Chociaż w większości doniesień istniały czynniki wnikające lub podano za mało informacji, aby można było ustalić istnienie związku w miarodajny sposób, istnieje możliwość, że w szeregu przypadków leczenie lekami przeciwpsychotycznymi mogło doprowadzić do rozwoju ŻChZZ. Liczba badań dotyczących ŻChZZ i leków przeciwpsychotycznych jest niewielka (ogółem 11) i istnieją ograniczenia niektórych z zastosowanych metod. Jednak we wszystkich badaniach wyciągnięto wniosek, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych wydaje się wiązać ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ (MHRA Public Assessment Report [<i>Publiczne Sprawozdanie Oceniające</i>] 2009).</p>	
Niewydolność wątroby	<p>Arypiprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę, za pośrednictwem systemu cytochromu P450, w tym przede wszystkim izoenzymów CYP 3A4 i 2D6. Zwiększenie masy ciała następuje w mniejszym stopniu po arypiprazolu niż po innych atypowych lekach przeciwpsychotycznych. Co więcej, nie wykazano wpływu zwiększenia masy ciała w trakcie leczenia arypiprazolem na aktywność AIAT w surowicy. Opisywano nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych u pacjentów stosujących długotrwałe leczenie arypiprazolem, jednak w większości badań nie podawano informacji o wynikach oznaczeń aktywności enzymów w surowicy. Nie istnieją opublikowane doniesienia o jawnym klinicznie ostrym uszkodzeniu wątroby spowodowanym przez arypiprazol.</p>	<p>Ważne, aby zauważyć objawy uszkodzenia wątroby, takie jak żółtaczką, ból w jamie brzusznej lub dyskomfort, podczas przyjmowania arypiprazolu.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych	<p>Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych jest rzadkim i potencjalnie ciężkim działaniem niepożądanym (ADR) leków przeciwpsychotycznych. Celem badania</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający</p>



Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
(rabdomioliza)	<p>przeprowadzonego przez autorów Star K. i wsp. było dokonanie oceny okoliczności klinicznych rozpoznania rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. Było to badanie o charakterze opisowym i eksploracyjnym. W sześciu z 26 ocenianych zgłoszeń opisywano równoczesne występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS), a 20 z nich dotyczyło rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych bez występowania NMS. W 20 z tych doniesień opisywanymi lekami antypsychotycznymi podejrzanymi o wywołanie tych powikłań były olanzapina, rysperydon, haloperidol, paliperidon, kwetiapina, kłozapina, cyjamemazyna i aripiprazol. W bazie danych VigiBase rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (bez NMS) opisywano częściej po olanzapinie, biorąc pod uwagę wszystkie zgłoszenia tego powikłania u dzieci i młodzieży stosujących leki przeciwpsychotyczne. Jeśli chodzi o zdarzenia poprzedzające rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, często odnotowywano bóle mięśniowe i bóle brzucha, które rozpoczynały się w ciągu tygodnia przed jego rozpoznaniem. Innymi objawami poprzedzającymi to zdarzenie były ogólne osłabienie i ciemny mocz. Początek rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych występował u większości pacjentów w różnych momentach w okresie 2 miesięcy od rozpoczęcia stosowania leków przeciwpsychotycznych, przy czym w kilku przypadkach był wywołany zmianą farmakoterapii stosowanej u pacjenta lub obecnością znanych czynników ryzyka rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (Star K. i wsp. 2011).</p>	<p>pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
Napady drgawkowe	<p>W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów padaczkowych podczas leczenia aripiprazolem. Z tego powodu należy zachować ostrożność, stosując aripiprazol u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie napadów padaczkowych lub chorób związanych z takimi napadami.</p> <p>Nie zgłaszano żadnych przypadków napadów padaczkowych u pacjentów pediatrycznych. Zespół Thabet F.I. i wsp. opisał pierwszy przypadek zdrowego 3-letniego dziecka, u którego wystąpiły długotrwała apatia/ospałość, dystonia oraz 2 napady padaczkowe w obecności innych osób po przypadkowym zażyciu 30 mg aripiprazolu (Thabet F.I. i wsp. 2013).</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
Trudności w przełykaniu (dysfagia)	<p>Zaburzenia połykania wywołane przez neuroleptyki mogą wystąpić niezależnie od rodzaju zastosowanej cząsteczki terapeutycznej lub klasy leków, do jakiej ona należy. Dysfagia może występować nawet przy braku innych objawów neurologicznych. Ważne jest postawienie prawidłowej diagnozy etiologicznej przed</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	rozpoczęciem leczenia (Chaumartin N. i wsp. 2012). Zaburzenia kurczliwości mięśni przełyku i aspiracja związane są ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu; należy zachować ostrożność, stosując te leki u pacjentów obciążonych ryzykiem zachyłstowego zapalenia płuc. Zachyłstowe zapalenie płuc jest częstą przyczyną chorobowości i umieralności u pacjentów w podeszłym wieku, w szczególności u osób z zaawansowaną demencją w przebiegu choroby Alzheimera.	to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

### Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenia	Dostępne informacje
Zwiększona umieralność i częstość występowania mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i objawami psychotycznymi	<p>W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n=938; średni wiek: 82,4 roku; zakres: 56-99 lat) dotyczących oceny stosowania aripiprazolu u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera u pacjentów leczonych aripiprazolem występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z placebo. Wskaźnik częstości zgonów w grupie pacjentów leczonych aripiprazolem wynosił 3,5% wobec 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane, większość wydawała się mieć charakter sercowo-naczyniowy (np. niewydolność serca, nagły zgon) lub zakaźny (np. zapalenie płuc).</p> <p>W tych samych badaniach klinicznych opisywano u pacjentów (średni wiek: 84 lat; zakres: 78-88 lat) zdarzenia niepożądane ze strony naczyń mózgowych (np. udar mózgu, przemijający napad niedokrwieny), w tym śmiertelne. Ogółem 1,3% pacjentów otrzymujących aripiprazol zgłosiło mózgowo-naczyniowe działania niepożądane wobec 0,6% pacjentów otrzymujących placebo w ramach tych badań. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Jednak w jednym z tych badań, obejmującym podawanie stałej dawki, obserwowano istotną zależność odpowiedzi od dawki w przypadku mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych u pacjentów leczonych aripiprazolem.</p> <p>Aripiprazol nie jest wskazany do stosowania w leczeniu psychozy związanej z otępieniem.</p>
Dyslipidemia	<p>Porównania pomiędzy aripiprazolem i placebo u części pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie znaczące klinicznie zmiany w rutynowych parametrach laboratoryjnych i lipidowych, nie wykazały różnic istotnych z medycznego punktu widzenia.</p> <p>Zespół Chen Y. i wsp. badał wpływ przestawienia na leczenie aripiprazolem (5-30 mg/dobę) lub zyprazydonem (40-160 mg/dobę) pacjentów ze schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, u których wystąpiły metaboliczne działania niepożądane, na które wskazywał stosunek trójglicerydów do frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (TG/HDL) wynoszący &gt;3,5. Odnotowano znaczącą statystycznie poprawę w zakresie masy ciała, wskaźnika masy ciała (BMI), stężenia TG i HDL oraz stosunku TG/HDL, która była podobna w obu grupach</p>

Zagrożenia	Dostępne informacje
	terapeutycznych. Natomiast w przypadku licznych drugorzędnych pomiarów, w tym masy ciała i BMI oraz odsetka pacjentów, u których spadek wyniósł >7% lub którzy przestali spełniać kryteria dotyczące otyłości, odnotowano wyniki na korzyść zyprazydonu w stosunku do aryprirazolu. Pod względem spadku stężenia cholesterolu całkowitego oraz wzrostu poziomu cholesterolu HDL również stwierdzono większą skuteczność zyprazydonu. Natomiast korzystniejsze wyniki w zakresie zmniejszenia stosunku TG/HDL i redukcji stężenia HbA1c odnotowano w przypadku aryprirazolu (Chen Y. i wsp. 2012).

**Brakujące informacje**

Zagrożenia	Dostępne informacje
Stosowanie w ciąży	<p>Opisy przypadków stosowania aryprirazolu w okresie ciąży wykazały wystąpienie powikłań, w tym przejściowego częstoskurczu u płodu o niewyjaśnionej przyczynie, który wymagał przeprowadzenia cięcia cesarskiego w trybie nagłym, jak również przejściowej niewydolności oddechowej. Kilka niewielkich analiz serii przypadków miało niedostateczną moc statystyczną do wykrycia zagrożeń związanych ze stosowaniem aryprirazolu. Dane z badań na zwierzętach sugerują potencjał teratogeny leku w dawkach 3- do 10-krotnie większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi. W dwóch badaniach oceniających stopień przenikania aryprirazolu przez łożysko odnotowano stosunek stężenia we krwi pępowinowej do stężenia w surowicy krwi matki wynoszący od 0,47 do 0,63. Są to wyniki zbliżone do wartości odnotowanych w przypadku kwetiapiny i rysperydonu oraz niższe w porównaniu z wartościami odnotowanymi dla olanzapiny i haloperydolu. Brak jest dostatecznych danych umożliwiających określenie zagrożeń związanych ze stosowaniem aryprirazolu w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, jak również liczba dostępnych raportów jest mniejsza niż w przypadku innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak kwetiapina i olanzapina. Stopień przenikania leku przez łożysko sytuuje się na dolnej granicy zakresu dla leków w tej klasie. Aryprirazol może stanowić odpowiedni wybór w przypadku kobiet, u których stwierdzono w przeszłości odpowiedź na leczenie aryprirazolem, lecz najprawdopodobniej nie byłby lekiem pierwszego wyboru dla kobiet wymagających zastosowania nowego leku w okresie ciąży (Robakis T., Williams KE. 2013).</p> <p>Obecność receptorów będących celem molekularnym atypowych leków przeciwpsychotycznych w liniach komórkowych występujących w łożysku sugeruje, że leki te mogą wykazywać również bezpośrednie działanie na czynność i rozwój łożyska. Pozostaje niejasne, jakie szlaki sygnałowe można połączyć z działaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych powodującym zaburzenia czynności łożyska, które prowadzą ostatecznie do nieprawidłowego rozwoju płodu (Raha S. i wsp.. 2012).</p> <p>Stosowanie leków działających na ośrodkowy układ nerwowy przez cały okres ciąży lub w okresie poprzedzającym poród może być związane z wystąpieniem u noworodka objawów odstawienia i/lub zespołu adaptacyjnego (ang. poor neonatal adaptation syndrome - PNAS). Pomimo braku opublikowanych raportów dokumentujących występowanie powikłań u matki, nieprawidłowego rozwoju płodu, objawów odstawienia u noworodka lub wad wrodzonych w wyniku leczenia aryprirazolem, doświadczenia ze stosowaniem leku u kobiet w czasie ciąży są ograniczone do nielicznych opisów przypadków; dlatego też rozsądnym postępowaniem będzie dodatkowe monitorowanie stanu zdrowia matki, płodu i noworodka do momentu udostępnienia dodatkowych danych</p>

Zagrożenia	Dostępne informacje
	(McCauley-Elsom K. i wsp. 2010; UK Teratology Information Service 2013).
Stosowanie w okresie laktacji	<p>Arypiprazol jest wydzielany do kobiecego pokarmu. W przypadku spożycia przez noworodka może mieć on szkodliwe działanie na jego organizm. Biorąc pod uwagę, jak ważne jest stosowanie leku przez matkę, należy podjąć decyzję, czy konieczne jest przerwanie karmienia piersią, czy też odstawienie leku.</p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące trzech par matek i noworodków. Po przyjmowaniu przez matki codziennych dawek wynoszących 15-18 mg na dobę odnotowano stężenie arypiprazolu w pokarmie kobiecym wynoszące 13-14 mcg/l i 38,7 mcg/l. Oszacowano, że stosunek stężenia leku w pokarmie kobiecym do stężenia w osoczu wynosił od 0,04 do 0,2. W jednym opisie przypadku udokumentowano, że stężenie leku w pokarmie kobiecym oznaczone 30 minut przed przyjęciem dawki przez matkę oraz po 4 i 10 godzinach po zażyciu dawki nie było wykrywalne (&lt;10 mcg/l) 27 dni po urodzeniu dziecka. Oszacowano, że ekspozycja na lek u niemowlęcia karmionego wyłącznie piersią wyniosłaby mniej niż 0,7% dawki dostosowanej do masy ciała matki. Dostępne są pojedyncze doniesienia na temat występowania senności u niemowląt karmionych piersią.</p> <p>Zagrożenia można ograniczyć do minimum, stosując pojedyncze dawki dobowe i podając je przed najdłuższym okresem snu niemowlęcia.</p> <p>Dzieci urodzonych przedwcześnie nie należy narażać na działanie leków przeciwpsychotycznych obecnych w pokarmie kobiecym (UK Medicines Information 2013).</p>
Pacjenci pediatryczni	<p>Dostępne są dane z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych wykazujące skuteczność arypiprazolu w leczeniu dzieci i młodzieży ze schizofrenią, chorobą afektywną dwubiegunową i zaburzeniami zachowania związanymi z autyzmem. Dostępne są również dane z badań prowadzonych metodą otwartej próby dotyczące stosowania arypiprazolu w leczeniu innych schorzeń, takich jak zaburzenia tikowe, agresja i destrukcyjne zaburzenia zachowania. W przeciwieństwie do niektórych dostępnych atypowych leków przeciwpsychotycznych wydaje się, że arypiprazol nie wpływa na odstęp QTc w elektrokardiogramie. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży odnotowano znaczące działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe (EPS), akatyżę, uspokojenie polekowe, ból głowy i nudności. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia dyskinezy późnej i zwiększonego ryzyka myśli i zachowań samobójczych w wyniku stosowania arypiprazolu. W omawianej populacji arypiprazol wydaje się mieć minimalny wpływ na profil metaboliczny w porównaniu z większością innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, powodując minimalne zmiany masy ciała lub wskaźnika masy ciała, nieznaczące statystycznie zmiany w stężeniu glukozy lub w metabolizmie lipidów, a także spadek stężenia prolaktyny w surowicy (Greenaway M., Elbe D. 2009).</p>

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

ChPL dla arypiprazolu 5 mg, 10 mg, 15 mg i 30 mg w postaci tabletek, produktów firm Polpharma i Medana, dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji na temat sposobu stosowania leku, zagrożeń związanych z leczeniem oraz zaleceń umożliwiających ograniczenie tych zagrożeń do minimum. Skrócona wersja ChPL, napisana niespecjalistycznym językiem, jest dostępna w formie

ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania leku (PL). Działania opisane w ChPL i PL są rutynowymi metodami minimalizacji ryzyka.

W celu zagwarantowania bezpiecznego i skutecznego stosowania arypiprazolu do podawania doustnego zdefiniowano specjalne warunki i ograniczenia (dodatkowe metody minimalizacji ryzyka). Szczegółowy opis tych warunków oraz kluczowe elementy wszelkich materiałów edukacyjnych można znaleźć w Załączniku X. Sposób ich wdrażania w poszczególnych krajach będzie jednak zależał od umów zawartych pomiędzy wytwórcą leku a krajowymi organami nadzorczymi.

Niniejsze dodatkowe metody minimalizacji ryzyka dotyczą następujących zagrożeń:

- trwające do 12 tygodni leczenie epizodów maniakałnych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów nastoletnich w wieku 13 lat lub starszych.

Obawy dotyczące bezpieczeństwa opisane językiem niespecjalistycznym (terminologia medyczna)

**Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: Trwające do 12 tygodni leczenie epizodów maniakałnych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów nastoletnich w wieku 13 lat lub starszych.**

Cel i uzasadnienie:

Dodatkowa edukacja lekarzy i pacjentów/opiekunów w momencie wprowadzania produktu do obrotu we wskazaniu do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u pacjentów nastoletnich w wieku 13 lat lub starszych kładąca nacisk na konieczność zachowania czujności w ciągłej ocenie pod kątem występowania objawów pozapiramidowych, przyrostu masy ciała oraz zdarzeń niepożądanych związanych z sennością/zmęczeniem.

Lekarze i pacjenci/opiekunowie otrzymają materiały edukacyjne w celu zagwarantowania bezpiecznego i skutecznego stosowania charakterystyki produktu leczniczego dla arypiprazolu 5 mg, 10 mg i 15 mg w postaci tabletek, produktów firm Polpharma i Medana, we wskazaniu do leczenia tej populacji pediatrycznej.

Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka

- Wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy mogą przepisywać arypiprazol, otrzymają następujący zestaw materiałów informacyjnych:
  - charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotkę informacyjną dołączoną do opakowania leku (PL)
  - materiały edukacyjne przeznaczone dla pracowników służby zdrowia
  - materiały edukacyjne przeznaczone dla pacjentów i ich opiekunów.

Szczegółowy opis tych warunków oraz kluczowe elementy wszelkich materiałów edukacyjnych można znaleźć w Załączniku 10.

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

Nie dotyczy

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

Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem wprowadzone w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
PHVDRMP-ARI-00-00-EN	19 maja 2014 r.	Istotne zidentyfikowane ryzyko Objawy pozapiramidowe (EPS), w tym dyskineza późna Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) Istotne potencjalne zagrożenia Napady drgawkowe Hiperglikemia/cukrzyca Zachowania samobójcze DyslipidemiaZaburzenia serca Trudności w przełykaniu (dysfagia) Brakujące informacje Stosowanie w ciąży Stosowanie w okresie laktacji Pacjenci pediatryczni	Wprowadzenie wstępnego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP)
PHVDRMP-ARI-00-01-EN	12 grudnia 2014 r.	Istotne zidentyfikowane ryzyko Objawy pozapiramidowe (EPS), w tym dyskineza późna Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) Cytopenia: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia Reakcje alergiczne Hiperglikemia/cukrzyca Patologiczny hazard Zachowania samobójcze Zespół serotoninowy Zaburzenie serca: komorowe zaburzenia serca, zatrzymanie akcji serca, torsades de pointes Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) Niewydolność wątroby Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)	W RMP PHVDRMP-099-00-02-EN uwzględniono uwagi przedstawione we wstępnych raportach RMS z oceny w dniu 70 w ramach procedury dopuszczania do obrotu CZ/H/0475/01-04/DC (podmiot odpowiedzialny: Polpharma) i uwagi przedstawione w ocenie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (pismo nr UR.DRL.RLN.4000.0078-0081.2014.JCz.7 – podmiot odpowiedzialny: Medana) Treść druków informacyjnych została zaktualizowana.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		Napady drgawkowe Trudności w przelękaniu (dysfagia) Istotne potencjalne zagrożenia Zwiększona umieralność i częstość występowania mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i objawami psychiatrycznymi Dyslipidemia Brakujące informacje Stosowanie w ciąży Stosowanie w okresie laktacji Pacjenci pediatryczni	