

SUBSTANCJA CZYNNNA (INN)	Arypiprazol
GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA (KOD ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AX12
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	Sigillata Limited Suite 23, Park Royal House, 23 Park Royal Road London NW10 7JH Wielka Brytania
NAZWA HANDLOWA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM	Preheftari, 5 mg, tabletki Preheftari, 10 mg, tabletki Preheftari, 15 mg, tabletki Preheftari, 30 mg, tabletki

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Arypiprazol jest jednym z grupy leków, zwanych lekami przeciwpsychotycznymi. Jest on stosowany w leczeniu pacjentów cierpiących na chorobę, zwaną schizofrenią, która charakteryzuje się takimi objawami, jak: słyszenie, widzenie i czucie rzeczy w rzeczywistości nieistniejących, podejrzliwość, chaotyczna mowa i zachowanie oraz otępienie emocjonalne.

Jest on także stosowany w leczeniu pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I, których choroba charakteryzuje się objawami, takimi, jak: podekscytowanie, posiadanie nadmiernej ilości energii, potrzeba dużo mniejszej ilości snu, niż zwykle, bardzo szybka mowa z galopującymi myślami i czasami silną drażliwością. U dorosłych zapobiega on również nawrotowi tych objawów.

Schizofrenia

Liczba osób dotkniętych schizofrenią w okresie życia wynosi około 1% na całym świecie. Dane szacunkowe z krajów uznanych za najslabiej rozwinięte były znacznie niższe niż te, pochodzące z krajów, uznawanych za rozwijających się lub za rozwinięte. Częstość występowania schizofrenii jest większa u imigrantów do krajów rozwiniętych, z ryzykiem wystąpienia do drugiego pokolenia. Schizofrenia występuje zwykle w wieku od późnego okresu dojrzewania do połowy 30 roku życia. Częstość występowania schizofrenii jest prawie taka sama u mężczyzn i kobiet, ale u kobiet schizofrenia ujawnia się później i choroba wydaje się mieć łagodniejszy przebieg. Nie zidentyfikowano różnic rasowych.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I

Liczba osób dotkniętych zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I wynosi od 03% do 1,5%. Częstość występowania zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I i II zwiększyła się w ostatnich latach. Od końca lat 1990 do 2000 roku, ilość osób z chorobą zwiększyła się od około 5% do 7%.

Wiek zachorowania na zaburzenia dwubiegunowe typu I obejmuje przedział wiekowy od dzieciństwa do wieku 50 lat, średni wiek zachorowania wynosi 21 lat. Choroba afektywna dwubiegunowa I występuje z jednakową częstością u obu płci; jednak zaburzenie dwubiegunowe z szybką zmianą faz

(przebieg typu rapid cycling) (4 lub więcej epizodów w ciągu roku) występuje częściej u kobiet, niż u mężczyzn. Nie występują różnice rasowe.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W oparciu o dostępne dane z badań klinicznych i wieloletnich doświadczeń klinicznych, aripiprazol stanowi skuteczny lek w podanych poniżej wskazaniach.

Schizofrenia

W jednym z badań porównywano aripiprazol (w dawkach 15 mg/dobę, 30 mg/dobę) z lekiem nieaktywnym (placebo) i haloperydolem (inny lek przeciwpsychotyczny) (w dawce 10 mg/dobę), jako aktywną kontrolą. Badaniem objęto 414 pacjentów z rozpoznaną schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi. Poprawę wyników oceniano w skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*). Wykazano, że aripiprazol stosowany w obu dawkach i haloperydol podawany w dawce 10 mg/dobę powodowały statystycznie istotnie większą poprawę, niż placebo. W przeciwieństwie do haloperydolu, stosowanie aripiprazolu nie wiązało się z występowaniem istotnych, niekontrolowanych ruchów (zaburzenia pozapiramidowe) lub zwiększeniem stężenia hormonu (prolaktyny), w porównaniu z placebo.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I

W jednym z badań 262 pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I przedzielono do grupy z zastosowaniem aripiprazolu w dawce 30 mg/dobę (w razie potrzeby dawka zmniejszana do 15 mg/dobę, ze względu na tolerancję) lub do grupy placebo. Głównym miernikiem skuteczności była zmiana wartości wyjściowej w skali oceny manii Younga (ang. *Young Mania Rating Scale, Y-MRS*). Aripiprazol powodował statystycznie istotnie większą poprawę, w porównaniu z placebo (odpowiednio -8,2 wobec -3,4) oraz znacznie większy wskaźnik odpowiedzi (40% wobec 19%).

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych, nie zidentyfikowano luk w wiedzy na temat skuteczności leku w populacji docelowej, które uzasadniają badania skuteczności po wydaniu pozwolenia. Ponadto, nie ma dowodów na to, że wyniki leczenia mogą się różnić w dowolnej podgrupie populacji docelowej dla każdego ze wskazań, biorąc pod uwagę takie czynniki, jak wiek, płeć, rasa lub zaburzenia narządów.

Jednakże, jak stwierdzono w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego, informacje, dotyczące stosowania aripiprazolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, u osób w podeszłym wieku, u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z zespołem Tourette'a (zastosowanie pozarejestrowane)/w wieku poniżej 18 lat z drażliwością, związaną z zaburzeniami autystycznymi oraz u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, są ograniczone. Jednakże, w oparciu o obecny stan wiedzy, nic nie wskazuje na to, aby wyniki leczenia mogły się różnić w dowolnej podgrupie populacji docelowej.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Mimowolne odruchy i ruchy (Objawy pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy)	Niekontrolowane skurcze lub ruchy szarpiące są częstym działaniem niepożądanym występującym u pacjentów przyjmujących ten lek. Objawy te mogą występować częściej u	Jeśli u pacjentów wystąpią niekontrolowane ruchy, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku.

	dzieci i młodzieży	Edukacja lekarzy, pacjentów i ich opiekunów pacjentów w zakresie konieczności zachowania czujności w bieżącej ocenie niekontrolowanych skurczów lub ruchów szarpiących u młodzieży w wieku 13 lat i starszej z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I.
Zespół neurologiczny powodujący gorączkę, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz zaburzenia stabilności układu wegetatywnego (złośliwy zespół neuroleptyczny)	Leczenie tym lekiem może powodować wystąpienie potencjalnie śmiertelnego zespołu neurologicznego	Jeśli u pacjenta wystąpiły jakiegokolwiek objawy świadczące o złośliwym zespole neuroleptycznych (sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz przejawy zaburzeń stabilności układu wegetatywnego) bądź niewyjaśnionego pochodzenia gorączka bez innych objawów, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Stosowanie z niektórymi lekami (Interakcje lekowe)	Stosowanie z niektórymi lekami może powodować zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia arypiprazolu we krwi.	Należy zmniejszyć lub zwiększyć dawkę arypiprazolu, w zależności od rodzaju leku przyjmowanego jednocześnie przez pacjenta.
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)	Stosowanie tego leku w leczeniu osób w podeszłym wieku lub pacjentów z psychozą związaną z demencją może powodować zwiększone ryzyko zgonu, głównie na skutek udaru.	Ten lek nie jest wskazany do stosowania w leczeniu psychoz związanych z demencją. Jeśli u pacjenta w podeszłym wieku występuje demencja (utrata pamięci i innych zdolności umysłowych), to on lub jego opiekun lub krewny powinien poinformować lekarza, czy kiedykolwiek wystąpił u pacjenta udar lub „mini” udar.
Zdarzenia związane z samobójstwem	W czasie leczenia arypiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych.	Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć, związanych z wyrządzaniem sobie krzywdy.
Niekorzystny wpływ na wątrobę (Działania niepożądane)	Podczas leczenia tym lekiem może wystąpić niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zażółcenie skóry i białych	Arypiprazol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

dotyczące wątroby)	części gałek ocznych, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych.	
Choroby serca (Zaburzenia sercowo-naczyniowe)	Arypiprazol może powodować nasilenie istniejącej choroby serca.	Ten lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobą serca. Przed rozpoczęciem stosowania arypiprazolu należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują choroby sercowo-naczyniowe, choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie rodzinnym, udar lub „mikro” udar, nieprawidłowe ciśnienie krwi.
Zaburzenia rytmu serca (Zaburzenia przewodzenia)	Podczas leczenia tym lekiem może wystąpić przyspieszenie czynności serca lub nieprawidłowy rytm serca.	Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca oraz natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi bardzo szybki lub nieregularny rytm serca.
Duże stężenie cukru we krwi i cukrzyca (Hiperglikemia i cukrzyca)	Podczas leczenia arypiprazolem może wystąpić duże stężenie cukru we krwi, cukrzyca lub zaostrzenie jej przebiegu, kwasica ketonowa (obecność związków ketonowych we krwi i moczu).	Przed rozpoczęciem stosowania arypiprazolu należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje duże stężenie cukru we krwi (charakteryzująca się takimi objawami, jak: nadmierne pragnienie, wydalanie dużych ilości moczu, zwiększenie apetytu i uczucie osłabienia) lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. Tych pacjentów należy regularnie monitorować co do pogorszenia kontroli glikemii.
Zwiększenie masy ciała	Podczas leczenia tym lekiem może wystąpić zwiększenie masy ciała. Ryzyko jest większe u dzieci i młodzieży.	Jeśli pacjent stwierdzi zwiększenie masy ciała, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki. Edukacja lekarzy, pacjentów i ich opiekunów dotycząca konieczności zachowania

		czujności w bieżącej ocenie przyrostu masy ciała u młodzieży w wieku 13 lat i starszej z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I.
Trudności w połykaniu (Dysfagia)	U pacjentów przyjmujących arypiprazol notowano przypadki trudności w połykaniu.	Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek trudności w czasie połykania.
Przymusowe uprawianie hazardu. (Patologiczne uzależnienie od hazardu)	Pacjenci przyjmujący arypiprazol mogą nadmiernie uprawiać hazard.	Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy poinformować lekarza, jeśli pacjent nadmiernie uprawiał hazard w przeszłości.
Niskie ciśnienie tętnicze po przyjęciu pozycji stojącej. (Niedociśnienie ortostatyczne)	U pacjentów przyjmujących arypiprazol może wystąpić niskie ciśnienie tętnicze po przyjęciu pozycji stojącej, co może prowadzić do omdlenia.	Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli u pacjenta występuje niskie ciśnienie tętnicze lub uczucie omdlenia po przyjęciu pozycji stojącej.
Reakcja, która może powodować uczucie wielkiej radości, senność, niezborność, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni. (Zespół serotoninowy)	Podczas leczenia tym lekiem może wystąpić reakcja, która może powodować uczucie wielkiej radości, senność, niezgrabność, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni, szczególnie, gdy lek ten stosowany jest jednocześnie z innymi lekami, które mogą powodować ten zespół.	Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli u pacjenta wystąpi uczucie wielkiej radości, senność, niezgrabność, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni.
Senność/uczucie zmęczenia	U pacjentów przyjmujących ten lek może wystąpić senność lub uczucie zmęczenia. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań występuje u dzieci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, w porównaniu do pacjentów ze schizofrenią.	Należy ostrzec pacjenta o zachowaniu ostrożności podczas prowadzenia pojazdów. Edukacja lekarzy, pacjentów i ich opiekunów pacjentów dotycząca konieczności zachowania czujności w bieżącej ocenie senności/uczucia zmęczenia u młodzieży w wieku 13 lat i starszej z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I.
Małe stężenie hormonu (prolaktyny) u dzieci (Małe stężenie prolaktyny u dzieci i młodzieży)	U dzieci przyjmujących ten lek może wystąpić małe stężenie hormonu (prolaktyny).	Jeśli pacjent lub opiekun pacjenta podejrzewa, że występuje u niego małe stężenie prolaktyny, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Nieprawidłowe stężenie tłuszczów we krwi (Dyslipidemia)	Ten lek może powodować takie zaburzenia, jak zwiększenie masy ciała lub cukrzyca, które mogą wynikać z działania leku, zwiększającego stężenie tłuszczów we krwi.	Jeśli pacjent stwierdzi zwiększenie masy ciała powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Dawka leku może być zmniejszona.
Stosowanie u pacjentów z nietolerancją laktozy	Tabletki zawierają laktozę (cukier znajdujący się w mleku). U niektórych pacjentów występuje nietolerancja laktozy.	Pacjenci z nietolerancją laktozy nie powinni przyjmować arypiprazolu w tabletkach.
Stosowanie u pacjentów z ADHD i innymi zaburzeniami (Współistniejące ADHD)	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów ze współistniejącym ADHD.	Należy monitorować stosowanie tego leku u pacjentów z ADHD.
Wzrost	Bezpieczeństwo stosowania tego pod względem jego wpływu na wzrost jest nieznane.	Jeśli podczas leczenia wystąpią zaburzenia wzrostu, należy skonsultować się z lekarzem.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią	Nie ustalono całkowicie bezpieczeństwa stosowania leku w okresie ciąży i karmienia piersią.
Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie należy stosować arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z tikami (nagle, powtarzające się, nierytmiczne ruchy, obejmujące odrębne grupy mięśni) i tikami, związanymi z zespołem Tourette'a (stan charakteryzujący się występowaniem licznych tików ruchowych (motorycznych) i co najmniej jednego tików wokalnego (werbalnego), ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku. Przeprowadzono badania u młodzieży w wieku 13 lat i starszej ze schizofrenią. Niektóre działania niepożądane zgłaszano częściej u młodzieży, leczonej arypiprazolem, niż u dorosłych: senność/uspokojenie, zaburzenia pozapiramidowe (niekontrolowane, nieregularne ruchy mięśni, szczególnie twarzy), suchota w jamie ustnej, zwiększenie apetytu, niedociśnienie ortostatyczne (zawroty głowy i omdlenie podczas zbyt szybkiego wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej). Częstość występowania małego stężenia prolaktyny w surowicy u młodzieży wydaje się być większa u mężczyzn, niż u kobiet. Działania niepożądane u młodzieży w wieku 13 lat i starszej z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I są podobne do występujących u dorosłych.

	Przeprowadzono badania u młodzieży z zespołem Tourette'a. Brak danych długoterminowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności arypiprazolu w tej chorobie.
--	--

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.

Lek ten ma specjalne warunki i ograniczenia dotyczące jego bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka). Działania, wymienione w tych dokumentach, są znane jako rutynowe działania, dotyczące minimalizacji ryzyka.

Te dodatkowe działania dotyczące minimalizacji ryzyka odnoszą się do następujących rodzajów ryzyka:

Objawy pozapiramidowe/Zwiększenie masy ciała/Działania niepożądane związane z występowaniem senności i zmęczenia
Materiały edukacyjne
<u>Cel i uzasadnienie</u> Uświadomienie pacjentom i pracownikom służby zdrowia ryzyka dotyczącego objawów pozapiramidowych (ang. <i>Extrapyramidal symptoms, EPS</i>), zwiększenia masy ciała i działań niepożądanych, związanych z występowaniem senności/zmęczenia oraz przedstawienie procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania tym ryzykiem, w celu zminimalizowania jego występowania i nasilenia.
Edukacja wykwalifikowanego personelu medycznego i pacjentów dotycząca bieżącej oceny EPS, zwiększenia masy ciała i działań niepożądanych, związanych z występowaniem senności/zmęczenia u młodzieży w wieku 13 lat i starszej z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I: należy dostarczyć lekarzom materiały edukacyjne dla pracownika opieki zdrowotnej, w celu wyraźnego podkreślenia konieczności starannego rozważenia wskazanego przedziału wiekowego, dawki i czasu trwania leczenia przed przepisaniem arypiprazolu pacjentowi pediatrycznemu z chorobą dwubiegunową. Ponadto, materiały te będą zachęcały do zachowania czujności w bieżącej ocenie przyrostu masy ciała, objawów pozapiramidowych i działań niepożądanych, związanych z występowaniem senności/zmęczenia. Karta pacjenta pomoże pacjentom lepiej zrozumieć i rozpoznać konkretne działania niepożądane.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie są planowane żadne badania kliniczne.

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

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
Wersja 1	W trakcie oceny	<p>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Objawy pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy. złośliwy zespół neuroleptyczny.</p> <p>Istotne potencjalne ryzyko: Interakcje lekowe Zwiększona śmiertelność i częstość występowania incydentów naczyniowo-mózgowych u osób w podeszłym wieku z psychozą, związaną z demencją. Zdarzenia związane z samobójstwem. Działania niepożądane dotyczące wątroby. Zaburzenia sercowo-naczyniowe. Zaburzenia przewodzenia. Hiperglikemia i cukrzyca. Zwiększenie masy ciała. Dysfagia (dotyczy szczególnie pacjentów ze schizofrenią). Patologiczne uzależnienie od hazardu. Niedociśnienie ortostatyczne. Zespół serotoninowy. Senność/uczucie zmęczenia. Małe stężenie prolaktyny u dzieci i młodzieży. Dyslipidemia. Stosowanie u pacjentów z nietolerancją laktozy. Współistniejące</p>	Nie dotyczy.

		ADHD. Brakujące informacje: Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią. Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży	
Wersja 1.1	W trakcie oceny	Istotne potencjalne ryzyko: Wzrost.	Zaburzenia wzrostu, jako istotne potencjalne ryzyko dodano po dniu 70 Wstępnego Raportu Oceniającego.
Wersja 1.2	W trakcie oceny	Do procedury DK/H/2420/001-004 dodano nowy Kraj Zainteresowany. Dodano projekty graficzne dla dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.	Zagrożenia zaktualizowano zgodnie z Raportem Oceniającym dla procedury DK/H/2420/001-004