

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Restigulin, 15 mg, tabletki przeznaczone do publicznej wiadomości.

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Schizofrenia jest trwającą przez całe życie, zaburzającą kontakty z otoczeniem chorobą psychiczną, występującą na świecie u około 1% osób. Zaburzenie zwykle rozpoczyna się w okresie dojrzewania lub we wczesnej dorosłości; podstawowe objawy dzielą się na 4 obszary: objawy pozytywne (wytwórcze), takie jak urojenia i halucynacje; objawy negatywne, takie jak brak napędu i izolowanie społeczne; objawy poznawcze, takie jak problemy z pamięcią i uwagą oraz objawy związane z nastrojem.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe lub maniakalno-depresyjne jest częstym, ciężkim, w większości z nawracającymi zaburzeniem nastroju charakteryzującym się dużą zachorowalnością. Częstość występowania choroby afektywnej dwubiegunowej wynosi od 1,3 do 1,6%. Dotyczy to populacji, w których występowanie chorób psychicznych jest związane z jednym najwyższych wskaźników samobójstw na świecie. Zaburzenie to jest złożoną przewlekłą chorobą charakteryzującą się dramatycznym wahaniem nastroju, nietypową zmianą energii i zachowania, co prowadzi do pojawienia się znaczącej zachorowalności, niepokoju i upośledzenia funkcjonowania.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przeprowadzono trzy główne badania dotyczące leczenia schizofrenii. Były to badania trwające krótko,- od 4 do 6 tygodni- , w których udział wzięło 1,203 dorosłych osób. W badaniach porównywano pacjentów leczonych aripiprazolem z pacjentami poddanymi leczeniu placebo. Oceniano również skuteczność aripiprazolu w zapobieganiu objawom nawrotów w porównaniu z placebo i haloperidolem. Aripiprazol był również porównywany z placebo w badaniu w którym wzięło udział 302 pacjentów pomiędzy 13 a 17 rokiem życia. Wszystkie badania oceniały poprawę stanu pacjentów z zastosowaniem standardowej skali oceny schizofrenii. Aripiprazol okazał się być bardziej skuteczny niż placebo i równie skuteczny jak haloperidol. W trwającym 6 tygodni badaniu z udziałem dorosłych osób aripiprazol był również bardziej skuteczny niż placebo, a efekt działania aripiprazolu utrzymywał się jeszcze przez co najmniej sześć miesięcy u pacjentów powyżej 15 roku życia.

Przeprowadzonych zostało osiem głównych badań u pacjentów leczonych aripiprazolem w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Pięć z nich porównywało leczenie aripiprazolem z placebo przez trzy tygodnie z udziałem 1900 pacjentów, z których dwa kontynuowano przez kolejne dziewięć tygodni, celem obserwacji utrzymywania się działania z zastosowaniem haloperidolu i litu. Szóste badanie porównywało leczenie aripiprazolem w skojarzeniu z haloperidolem w badaniu trwającym ponad 12 tygodni z udziałem 347 pacjentów, w siódmym badaniu porównywane było leczenie aripiprazolem z placebo w zapobieganiu nawrotom z udziałem 160 pacjentów u których objawy maniakalne były już ustabilizowane za pomocą aripiprazolu. Ósme badanie oceniało wpływ dołączenia aripiprazolu lub placebo do istniejącego leczenia z zastosowaniem litu lub walproinianu z udziałem 384 pacjentów. We wszystkich wspomnianych badaniach obserwowano zmianę objawów lub wzrost liczby pacjentów odpowiadających na leczenie przy zastosowaniu standardowej skali dla zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w czterech z pięciu przeprowadzonych krótkoterminowych badań. Aripiprazol wykazywał porównywalne działanie z litem i haloperidolem w ciągu trzech tygodni stosowania a działanie to utrzymywało się jeszcze do 12 tygodni. Aripiprazol był także skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu objawów maniakalnych nawracających u pacjentów wcześniej leczonych oraz gdy był stosowany w leczeniu skojarzonym.

VI.2.3 Brakujące dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia.

U dzieci i młodzieży z chorobą dwubiegunową typu I oraz współistniejącym zespołem ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) aripiprazol wykazał przewagę w stosunku do placebo w 4 oraz 12 tygodniu stosowania. Zapobieganie nawrotom choroby w tej grupie pacjentów nie zostało ustalone.

VI. 2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Środki zapobiegawcze
Zaburzenia ruchowe (Objawy pozapiramidowe (ang. EPS, włącznie z dyskinezą późną)	<p>Zaburzenia ruchowe (objawy pozapiramidowe ang.EPS) są często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Restigulin.</p> <p>Objawy pozapiramidowe mogą objawiać się następującymi typami zaburzeń ruchowych:</p> <ul style="list-style-type: none">• Późna dyskineza: nieregularne lub niezwykle szybkie ruchy mięśni z wolnym początkiem jak grymasy twarzy, ruchy językiem, nadmierne mruganie oczami, mimowolne ruchy kończynami i palcami, cmokanie ustami lub zaciskanie ust.• Akatyzja: uczucie wewnętrznego niepokoju objawiające się niezdolnością do siedzenia lub pozostania nieruchomym.• Dystonia: długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w głośni, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Może to prowadzić do przypadkowego zachłyśnięcia się jedzeniem co w konsekwencji może prowadzić do zapalenia płuc i stanowić zagrożenie życia.• Objawy parkinsonizmu: powolne ruchy, sztywność mięśni, niekontrolowane skurcze lub	<p>Jeśli w trakcie stosowania Restigulin i/lub innych leków przeciwpsychotycznych lub po zakończeniu stosowania Restigulin pacjent zauważy wystąpienie niżej wymienionych objawów powinien skontaktować się z lekarzem:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sztywność mięśni• Nieregularne i nienaturalne ruchy mięśni jak nieregularne skurcze i szarpnięcia, grymasy, mruganie oczami, cmokanie ustami lub zaciskanie ust.• Skurcz mięśni szyi, przypadkowe zachłyśnięcie się jedzeniem, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem• Nerwowość <p>W takich przypadkach należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych, uzyskać informacje uzupełniające i/lub rozważyć monitorowanie stanu pacjenta.</p> <p>Ważne jest aby pacjent zawsze informował lekarza o wcześniej występujących wczesnych objawach pozapiramidowych po stosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych.</p>

	<p>nagłe ruchy</p> <p>U noworodków narażonych na stosowanie produktu leczniczego Restigulin, 15 mg, tabletki przez matkę w czasie trzeciego trymestru ciąży mogą wystąpić następujące działania niepożądane: drżenie, wzmożone napięcie/ obniżone napięcie, senność, pobudzenie, zespół zaburzeń oddechowych, zaburzenia związane z karmieniem.</p> <p>Pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem, jeśli u jej dziecka wystąpią wymienione wyżej działania niepożądane i takie noworodki powinny być uważnie monitorowane.</p>	
<p>Potencjalnie śmiertelne zaburzenia neurologiczne, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpysychotycznych.</p> <p>(Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS))</p>	<p>NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpysychotycznych. W badaniach klinicznych, odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem, który jest substancją czynną produktu leczniczego Restigulin.</p> <p>Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni lub nieelastyczność, zaburzenia świadomości oraz przejawy zaburzeń stabilności układu вегетatywnego, wahania ciśnienia krwi i częstoskurcz, przyśpieszenie oddechu, obfite pocenie się.</p> <p>Mogą wystąpić także objawy dodatkowe związane z uszkodzeniem tkanki mięśniowej (zwanej rabdomiolizą), takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, brązowe zabarwienie moczu w wyniku mioglobinurii (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek.</p> <p>NMS jest zespołem objawów, które mogą prowadzić do śmierci, jeśli nie zastosuje się odpowiedniego leczenia. Podsumowując, wczesne rozpoznanie lub diagnoza i wdrożenie odpowiedniego, natychmiastowego leczenia jest</p>	<p>Pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub uzyskać fachową pomoc jeśli wystąpią u niego niżej wymienione objawy podczas stosowania produktu leczniczego Restigulin i/lub innych leków przeciwpysychotycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka • sztywność mięśni lub inne nienaturalne funkcje mięśni • zaburzenia świadomości lub zmiany stanu psychicznego • przyśpieszenie oddechu • obfite pocenie się • częstoskurcz i nieregularne tętno • wahania ciśnienia krwi <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS <p>Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpysychotycznymi, w tym także produktem leczniczym Restigulin.</p> <p>Wczesne rozpoznanie i diagnoza oraz niezwłoczne wdrożenie leczenia są kluczowe dla pacjentów z NMS.</p>

	kluczowe u pacjentów z NMS.	
Drgawki (Drgawki)	<p>Drgawki są spowodowane przez zdezorganizowane i nagle zaburzenia elektryczne aktywności w mózgu, co prowadzi do zmian w zachowaniu.</p> <p>Restigulin może obniżyć próg drgawek co może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia drgawek u pacjentów stosujących ten lek.</p> <p>Drgawki mogą trwać kilka sekund a rzadziej trwają dłużej, nawet ponad 15 minut i oznacza to stan padaczkowy. Napady drgawkowe manifestują się potrzęsaniem całego ciała co prowadzi niekontrolowanych i powtarzalnych skurczy mięśni. Drgawkom towarzyszy często utrata świadomości i pacjent może się przewrócić co w konsekwencji może prowadzić do przypadkowego zranienia się. Oznakami bezdrgawkowych napadów mogą być zmiany nastroju takie jak nagle wpadanie w gniew, niewytłumaczalny strach, panika, ruchy oczami, zmiany w zachowaniu, piana na ustach, parskanie.</p> <p>Po objawowej części napadów drgawkowych może wystąpić okres zwany ponapadowym, w tym czasie może wystąpić ból głowy, zmęczenie, utrudnienia w mowie, w tym czasie pacjent powraca do normalnego poziomu świadomości.</p>	<p>Restigulin 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.</p> <p>Ponadto, należy wziąć pod uwagę interakcje między lekami jeśli Restigulin jest stosowany jednocześnie z lekami do leczenia epilepsji (leki przeciwdrgawkowe). W takiej sytuacji dostosowanie dawki może okazać się niezbędne.</p> <p>Podczas napadów, głównym celem jest ochrona pacjenta przez zrobieniem sobie krzywdy: np. upadnięcie, zaciskanie zębów. Jeśli drgawki wystąpią u pacjenta to powinien on skontaktować się z lekarzem. Ważne jest aby dokładnie opowiedzieć lekarzowi o każdym szczególe ponieważ może być to pomocne do określenia rodzaju drgawek. Pacjenci z niekontrolowanymi napadami drgawek powinni unikać aktywności, podczas których utrata świadomości może prowadzić do poważnych wypadków np. jazda samochodem lub innym pojazdem, pływanie samemu, wspinaczka na wysokościach, kolarstwo.</p>
Zachowania samobójcze (zachowania samobójcze)	<p>Samobójstwo jest zamierzonym działaniem mającym na celu odebranie sobie życia.</p> <p>Występowanie zachowań samobójczych jest właściwe dla chorób psychicznych oraz zaburzeń nastroju i w niektórych przypadkach było zgłaszane wkrótce po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia aripiprazolem, który jest substancją czynną produktu leczniczego Restigulin.</p>	<p>Pacjenci z wysokim ryzykiem zachowań samobójczych podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych powinni być traktowani z ostrożnością pod kątem zachowań samobójczych.</p> <p>Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzaniem sobie krzywdy.</p> <p>Pierwsze 4 tygodnie stosowania leków przeciwpsychotycznych w tym aripiprazolu są decydujące jeśli chodzi o wystąpienie myśli samobójczych, prób</p>

	<p>Wyniki badania epidemiologicznego sugerowały, że u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym nie ma zwiększonego ryzyka samobójstwa po zastosowaniu arypiprazolu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.</p> <p>Dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży są niewystarczające, aby ocenić to ryzyko u młodszych pacjentów (poniżej 18. roku życia), jednak istnieją dowody, że ryzyko samobójstwa utrzymuje się po pierwszych 4 tygodniach leczenia dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym dla arypiprazolu.</p>	<p>samobójczych i tworzenia idei samobójczej, dlatego też pacjenci w grupie pediatrycznej i ich krewni powinni być świadomi tego ryzyka.</p>
<p>Senność / senność i zmęczenie (senność i uczucie zmęczenia)</p>	<p>Pacjenci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym i ze schizofrenią częściej cierpią na zaburzenia snu. Senność i zmęczenie mogą wystąpić u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi w tym arypiprazolem (substancją czynną Restigulinu) w wyniku zsumowanych mechanizmów receptorowych w mózgu. Wielu pacjentów może doświadczyć łagodnego, przemijającego uczucia senności na początku leczenia.</p> <p>Senność może być niebezpieczna u pacjentów w starszym wieku (może prowadzić do zwiększonego ryzyka upadków i mimowolnych uszkodzeń) oraz u pacjentów prowadzących pojazdy.</p> <p>Senność może również wystąpić u noworodków, których matki stosowały Restigulin w trzecim trymestrze.</p>	<p>Pacjenci w trakcie leczenia nie powinni prowadzić pojazdów, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn do czasu poznania wpływu leku Restigulin na samopoczucie.</p> <p>Pacjent powinien się skontaktować z lekarzem jeśli wystąpią u niego senność i/lub zmęczenie w takim stopniu, że będzie mu to uniemożliwiało normalne dzienne aktywności, w trakcie stosowania produktu leczniczego Restigulin.</p> <p>Jeśli u pacjenta występują takie objawy (senność, zmęczenie) przed rozpoczęciem leczenia ważne jest, aby zdiagnozować czy są one spowodowane lekami przeciwpsychotycznymi czy stanem chorobowym pacjenta.</p>
<p>Brak odporności na impulsy prowadzące do hazardu (patologiczne uzależnienie od hazardu)</p>	<p>Patologiczne uzależnienie od hazardu oznacza brak odporności na impulsy prowadzące do hazardu co może prowadzić do personalnych lub społecznych konsekwencji.</p> <p>Patologiczne uzależnienie od hazardu zazwyczaj zaczyna się u mężczyzn w wieku nastoletnim oraz u kobiet w</p>	<p>Pacjenci stosujący Restigulin powinni być świadomi ryzyka wystąpienia 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 monitorować w trakcie stosowania produktu leczniczego Restigulin.</p>

	<p>przedziale wiekowym 20-40 lat. Osoby z patologicznym uzależnieniem od hazardu często się tego wstydzą i próbują to ukryć aby inni nie dowiedzieli się o ich problemie. Chociaż patologiczne uzależnienie od hazardu jest klasyfikowane jako zaburzenie kontrolowaniu impulsów to wykazuje podobieństwa do uzależnień od substancji. Niski poziom serotoniny może przyczyniać się do patologicznego uzależnienia od hazardu. Serotonina jest neurotransmiterem (w mózgu) odpowiedzialnym za kontrolę nastroju.</p> <p>Patologiczne uzależnienie od hazardu może być leczone złożoną, profesjonalną terapią.</p>	
<p>Przyrost masy ciała (Przyrost masy ciała)</p>	<p>Obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami oraz stosowaniem leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Po wprowadzeniu leku na rynek obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Restigulin, którego substancją czynną jest arypiprazol.</p> <p>W badaniach klinicznych arypiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych. 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. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować przyrost masy ciała.</p>	<p>Jeśli dojdzie u pacjenta do wzrostu masy ciała to powinien się on skontaktować z lekarzem, gdyż może być konieczne zmniejszenie dawki.</p>
<p>Wysoki poziom cukru we krwi/cukrzyca (Hiperglikemia/cukrzyca)</p>	<p>Cukrzyca jest chorobą metaboliczną charakteryzującą się takimi objawami jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie. U osób z cukrzycą</p>	<p>Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z produktem leczniczym Restigulin, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z wysokim</p>

	<p>stężenie cukru we krwi jest wysokie.</p> <p>Pacjenci z cukrzycą są narażeni na wystąpienie ciężkich komplikacji. U pacjentów leczonych nietypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazol, substancją czynną produktu leczniczego Restigulin, opisywano, w niektórych przypadkach kwasicę ketonową (ciała ketonowe we krwi i w moczu) i śpiączkę hiperosmotyczną lub zgon. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym.</p>	<p>poziomem cukru, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadmierne pragnienie • wydalanie dużych ilości moczu • zwiększenie apetytu • uczucie osłabienia <p>Pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani co do pogorszenia kontroli glikemii w trakcie stosowania produktu leczniczego Restigulin.</p>
<p>Wysokie stężenie serotoniny we krwi (Zespół serotoninowy)</p>	<p>Serotonina jest produkowana przez organizm w celu prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych i mózgu. Zespół serotoninowy może wystąpić w sytuacji, kiedy jest za duże stężenie serotoniny we krwi.</p> <p>Restigulin może powodować zespół serotoninowy szczególnie w przypadku stosowania jednoczesnego innych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne leki serotonergiczne (leki zwiększające stężenie serotoniny): tryptany, tramadol, tryptofan, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (takie jak paroksetyna i fluoksetyna), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (takie jak klomipramina, amitryptylina), petydyna, ziele dziurawca i wenlafaksyna • leki o których wiadomo, że zwiększają stężenie produktu leczniczego Restigulin we krwi. <p>Objawy zespołu serotoninowego mogą mieć postać od łagodnych do ciężkich reakcji takich jak: splątanie, dezorientacja, pobudzenie, zniecierpliwienie, niepokój, skurcze mięśni, sztywność mięśni, drgawki, dreszcze, biegunka, gorączka, przyśpieszony rytm serca, wysokie ciśnienie krwi, nudności, halucynacje</p>	<p>Zespół serotoninowy pojawia się najczęściej pierwszego dnia po zmianie leku lub po rozpoczęciu nowego.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek niepokojące objawy (jak objawy wymienione w kolumnie obok) podczas stosowania innych leków wymienionych w kolumnie obok i produktu leczniczego Restigulin należy się od razu skontaktować z lekarzem.</p>

	<p>i rozszerzenie źrenic.</p> <p>W rzadkich przypadkach zespół serotoninowy może być niebezpieczny i powodować zagrożenie życia co może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.</p>	
<p>Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe</p> <p>(zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (w tym nieprawidłowości w przewodzeniu, niedociśnienie ortostaticzne, zwiększona śmiertelność i incydenty naczyniowo-mózgowe u pacjentów z demencją))</p>	<p>Zaburzenia pracy serca i przepływu krwi mogą wystąpić w trakcie terapii produktem leczniczym Restigulin.</p> <p>W trakcie terapii produktem leczniczym Restigulin raportowano nieprawidłowości w elektrokardiogramie (zaburzenia przewodzenia). „Wydłużenie odstępu QT” jest nieprawidłowością w pracy serca widoczną na elektrokardiogramie. U pacjentów z wydłużonym odstępem QT mogą wystąpić bardzo szybkie zaburzenia pracy serca zwane „torsades de pointes”. Jest to rodzaj częstoskurczu komorowego. Rytm pracy serca jest zbyt szybki i serce nie może pracować efektywnie, spada przepływ krwi do mózgu co może prowadzić do utraty przytomności. W większości przypadków nie ma ostrzeżenia przed omdleniem. Rzadko, wydłużenie odstępu QT niesie ze sobą ryzyko nagłej śmierci, spowodowanej przez nagłe zaburzenie rytmu serca (arytmia komorowa).</p> <p>Nagły lub przejściowy spadek ciśnienia krwi (niedociśnienie ortostaticzne) był raportowany w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Restigulin. Objawami niedociśnienia mogą być: zawroty głowy lub omdlenia, szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej.</p> <p>Zakrzepica nóg, płuc i innych organów była raportowana w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Restigulin. Zakrzepy mogą tworzyć się w żyłach (zakrzepica żylna) oraz w tętnicach (zakrzepica tętnicza). W obu przypadkach zakrzepy są poważnym</p>	<p>Zdrowy styl życia może pomóc w zapobieganiu zaburzeń pracy serca i przepływu krwi: regularna aktywność fizyczna, unikanie palenia, utrzymywanie prawidłowej wagi, kontrolowanie poziomu cukru we krwi, ciśnienia i poziomu cholesterolu.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Restigulin pacjent powinien poinformować swojego lekarza lub farmaceutę o swojej historii medycznej, szczególnie jeśli pacjent cierpi na któryś z wymienionych niżej stanów chorobowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • problemy z sercem: zawał serca w historii medycznej, zaburzenia pracy serca, wolne lub nieregularne tętno, wydłużenie odstępu QT w EKG • choroby mózgowo-naczyniowe • nieprawidłowe ciśnienie krwi lub stan predysponujący do nieprawidłowego ciśnienia krwi • zakrzepica nóg, płuc lub innych organów • problemy z sercem w wywiadzie rodzinnym (wydłużenie odstępu QT w EKG, nagła śmierć sercowa) <p>Pacjenci przyjmujący inne leki na zaburzenia pracy serca i przepływu krwi powinni skontaktować się z lekarzem zanim zaczną stosować produkt leczniczy Restigulin ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki. Jest szczególnie istotne poinformować lekarza o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekach stosowanych do leczenia nadciśnienia • lekach stosowanych do leczenia zaburzeń rytmu serca

	<p>problemem i w bardzo rzadkich przypadkach mogą spowodować śmierć.</p> <p>Jeśli zakrzep tworzy się w tętnicach, również może stanowić poważny problem np. zawał serca (jeśli skrzep utworzy się w naczyniach krwionośnych serca) lub udar (jeśli skrzep utworzy się w naczyniach krwionośnych mózgu).</p> <p>Udar (udar mózgu) jest to zdarzenie, gdy przepływ krwi do mózgu jest zakłócony i prowadzi to do uszkodzenia mózgu co w konsekwencji prowadzi do utraty funkcji mózgu.</p> <p>Objawami udaru mogą być:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiótnienie lub zdrętwienie twarzy, ręki lub nogi, zwłaszcza po jednej stronie ciała • nagła dezorientacja, kłopoty w mowie lub w zrozumieniu • nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub w obu • nagłe problemy z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji • nagły, ostry lub przewlekły ból głowy bez znanej przyczyny • utrata przytomności lub omdlenia z drgawkami lub bez drgawek <p>U pacjentów w podeszłym wieku z demencją w trakcie stosowania produktu leczniczego Restigulin raportowano więcej przypadków śmiertelnych (spowodowanych zaburzeniami pracy serca lub nagłą śmiercią). Demencja jest to utrata funkcji umysłowych (np. myślenie czy pamięć), które mogą mieć wpływ na jakość życia. Najczęstszym typem demencji jest choroba Alzheimera a drugą z kolei jest demencja naczyniowa, która pojawia się po udarze (udar mózgu).</p> <p>Przypadki udarów lub „mini” udarów były raportowane u pacjentów w</p>	<p>Restigulin nie jest wskazany w leczeniu zaburzeń psychicznych (psychoz) u pacjentów z demencją.</p>
--	--	--

	podeszłym wieku.	
Trudności w połykaniu (dysfagia)	<p>Trudności w połykaniu są związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu ze względu na dyskinezę i/lub dystonię.</p> <p>Dystonia może wystąpić u pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia lekami przeciwpsychotycznymi jako konsekwencja długotrwałego, nieprawidłowego skurczu grup mięśni. Do objawów dystonii należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skurcze mięśni szyi, w tym skurcze wokół głośni • trudności z przełykaniem • skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle • trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka <p>Trudności w połykaniu mogą prowadzić do zachłyśnięcia się jedzeniem i w konsekwencji może prowadzić do zachłystowego zapalenia płuc. Zadałwienie się może być stanem zagrażającym życiu.</p>	<p>Pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią u nich objawy wymienione w kolumnie obok. Restigulin i inne leki przeciwpsychotyczne powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z ryzykiem zachłyśnięcia się.</p>
Uszkodzenia wątroby (zaburzenia wątroby związane z uszkodzeniem wątroby)	<p>Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zażółcenie skóry włącznie z białkową oką i nieprawidłowe wartości testów laboratoryjnych enzymów wątrobowych są związane z użyciem produktu leczniczego Restigulin.</p> <p>Klasycznymi objawami uszkodzenia wątroby są: blade stolce, ciemny mocz, żółtaczka (zażółcenie oczu/skóry), opuchlizna brzucha, kolan i stóp, uciążliwe nudności/wymioty, ból żołądka/brzucha, zmęczenie, siniaki. W kilku przypadkach zmianom czynności wątroby nie towarzyszą objawy (bezobjawowe upośledzenie funkcji wątroby)</p>	<p>Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Restigulin, pacjenci powinni zawsze informować swoich lekarzy o swojej historii medycznej (poprzednie i aktualne choroby/schorzenia) szczególnie jeśli wiedzą o poprzednich chorobach wątroby i woreczka żółciowego lub jeśli aktualnie mają problem z wątrobą lub woreczkiem żółciowym (lub powinni to przedyskutować, jeśli nie są pewni)</p> <p>Należy zachować ostrożność w dawkowaniu produktu leczniczego Restigulin u pacjentów z ciężkim upośledzeniem wątroby.</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego obserwacja jest uważana za potencjalne ryzyko)
<p>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi lub alkoholem w trakcie terapii produktem leczniczym Restigulin</p> <p>(Jednoczesne stosowanie z potencjalnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4, inhibitorami CYP2D6, z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN lub z alkoholem)</p>	<p>Interakcja jest sytuacją kiedy lek (lub inny czynnik jak zioła lub jedzenie) wpływa na aktywność innego leku w momencie kiedy oba są podane jednocześnie.</p> <p>Niektóre leki, podane w tym samym czasie co Restigulin mogą negatywnie wpływać na Restigulin (zawierający arypiprazol), co oznacza, że efektywność arypiprazolu zostanie zmniejszona poprzez podanie go z innymi lekami. Dlatego też dawkę produktu leczniczego Restigulin należy zwiększyć w trakcie jednoczesnego stosowania z następującymi substancjami :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryfabutyna, ryfampicyna (stosowane w leczeniu gruźlicy) • Karbamazepina (stosowana do leczenia drgawek) • Fenobarbital (stosowane do leczenia ciężkiej bezsenności i drgawek) • Fenytoina, prymidon (stosowana do leczenia padaczki) • Efavirenz, newirapina (stosowane do leczenia HIV) • Ziele dziurawca (zioła stosowane w trakcie leczenia depresji) <p>Niektóre leki podawane w tym samym czasie co Restigulin mogą pozytywnie wpływać na Restigulin (zawierający arypiprazol), co oznacza, że stężenie arypiprazolu wzrasta w trakcie stosowania z innymi lekami. Dlatego też dawkę produktu leczniczego Restigulin należy zmniejszyć w trakcie jednoczesnego stosowania z następującymi substancjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazol, itraconazol (stosowane do leczenia infekcji grzybiczych) • inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir stosowany do leczenia HIV) • chinidyna (do leczenia nieprawidłowego rytmu serca) • fluoksetyna, paroksetyna (antydepresanty) <p>Ze względu na pierwotne działanie arypiprazolu na OUN, należy zachować ostrożność, jeśli arypiprazol jest przyjmowany razem z alkoholem lub z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN, wywołującymi zbliżone działania niepożądane, takie jak sedacja.</p> <p>Jako środek ostrożności, pacjenci powinni zawsze informować swoich lekarzy o lekach jakie przyjmują jednocześnie z produktem leczniczym Restigulin, szczególnie jeśli przyjmują leki wymienione wyżej, konieczna jest zmiana dawkowania.</p>

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
<p>Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią</p>	<p>Lek stosowany w czasie ciąży może być bezpieczny lub szkodliwy dla dziecka. Skutki zażywania wielu leków w ciąży są nieznane. Lekarz powinien zawsze być informowany o wszystkich lekach stosowanych przez kobietę w ciąży i powinien rozważyć ryzyko i korzyści z</p>

<p>(Bezpieczeństwo stosowania w trakcie ciąży i laktacji)</p>	<p>zastosowania leku w czasie ciąży.</p> <p>Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu leku na płód. Stosowanie produktu leczniczego Restigulin, 15 mg, tabletki nie jest zalecane u kobiet w ciąży i u kobiet, które mogą być w ciąży. Restigulin może być zastosowany u kobiety w ciąży jeśli spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.</p> <p>U noworodków narażonych na stosowanie produktu leczniczego Restigulin, 15 mg, tabletki przez matkę w czasie trzeciego trymestru ciąży mogą wystąpić następujące działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drżenie • wzmożone napięcie/ obniżone napięcie • senność • pobudzenie • zespół zaburzeń oddechowych • zaburzenia związane z karmieniem <p>Pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem, jeśli u jej dziecka wystąpią wymienione wyżej działania niepożądane i takie noworodki powinny być uważnie monitorowane.</p> <p>Arypiprazol przenika do ludzkiego mleka. Lekarz powinien poradzić pacjentce, by nie karmiła piersią, jeżeli przyjmuje arypiprazol.</p> <p>Pacjentki, które są w ciąży lub karmią piersią, u których nie można wykluczyć, że są w ciąży lub planują zajść w ciążę powinny skontaktować się z lekarzem.</p>
<p>Zastosowanie produktu leczniczego Restigulin u dzieci (poniżej 18 lat)</p> <p>(Stosowanie u pacjentów pediatrycznych)</p>	<p>Działania niepożądane związane ze stosowaniem arypiprazolu (substancja czynna produktu leczniczego Restigulin) były częściej obserwowane w populacji pediatrycznej (poniżej 18 lat). Dlatego też, produkt leczniczy Restigulin nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I poniżej 13 lat oraz u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat. Rekomendowana dzienna dawka produktu leczniczego Restigulin wynosi 10 mg, wyższe dawki niż 10 mg/dzień powinny być stosowane ostrożnie i tylko wtedy jeśli jest to konieczne.</p> <p>Bazując na danych z badań klinicznych senność, zmęczenie, niekontrolowane drgawki lub nagłe ruchy, niekontrolowane ruchy kończynami, niepokój, ból w górnej części brzucha, suchość w ustach, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, zawroty głowy w szczególności przy podnoszeniu się z pozycji leżącej lub siedzącej były obserwowane częściej w populacji pediatrycznej niż u dorosłych.</p> <p>Dane dotyczące prób samobójczych w populacji dziecięcej są niewystarczające, aby ocenić to ryzyko. Jednak istnieją dowody, że ryzyko samobójstwa utrzymuje się po pierwszych 4 tygodniach leczenia dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym dla arypiprazolu. Dlatego też pacjenci pediatryczni i ich opiekunowie powinni być świadomi tego ryzyka.</p>

Na podstawie danych z badań klinicznych, u pacjentów pediatrycznych obserwowano małe stężenie prolaktyny w osoczu.
--

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

Dla wszystkich leków opracowuje się charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji dotyczących stosowania leku, czynników ryzyka i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Udostępnia się skróconą wersję ChPL w niefachowym języku w postaci ulotki w opakowaniu leku/ulotki informacyjnej dla pacjenta.

W celu kontroli wszystkich wymienionych powyżej czynników ryzyka, firma Gedeon Richter Plc. planuje odpowiednie etykietowanie produktu leczniczego Restigulin, 15 mg, tabletki zawierające arypiprazol.

Treść charakterystyki produktu leczniczego i ulotki w opakowaniu leku dla Restigulin, 15 mg, tabletki znajduje się w „Aneksie 2 – ChPL i ulotka w opakowaniu leku”.

Dodatkowo, przygotowano edukacyjne broszury dla pracowników służby zdrowia, pacjentów i ich opiekunów jako środki minimalizujące ryzyko w związku z kwestiami bezpieczeństwa tego produktu: zaburzenia ruchowe, senność i zmęczenie, przyrost masy ciała, zastosowanie produktu leczniczego Restigulin u dzieci poniżej 18 roku życia.

Podsumowanie działań minimalizujących ryzyko zostało opisane w tabeli poniżej:

Kwestie związane z bezpieczeństwem:

Zaburzenia ruchowe

Senność i zmęczenie

Przyrost masy ciała

Zastosowanie produktu leczniczego Restigulin u dzieci poniżej 18 roku życia

Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko:

- edukacyjne broszury dla pracowników służby zdrowia
- edukacyjne broszury dla pacjentów i ich opiekunów

Cel i uzasadnienie

Celem broszury edukacyjnej jest zapewnienie bezpiecznego korzystania z leku przez pacjentów i pracowników służby zdrowia w tych krajach, w których została zapoczątkowana procedura rejestracji nowego wskazania dla arypiprazolu: leczenie do 12 tygodni, od umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym u młodzieży w wieku 13 lat i starszych.

Głównym założeniem broszury edukacyjnej dla pracowników służby zdrowia jest informowanie lekarzy specjalistów o możliwości leczenia nastoletnich pacjentów (od 13 do 17 lat) z chorobą dwubiegunową o wskazaniu do stosowania arypiprazolu, zalecanej dawce, profilu bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu w szczególności w odniesieniu do przyrostu masy ciała, objawach pozapiramidowych, senności i zmęczenia i przypominanie o konieczności edukowania swoich pacjentów i ich opiekunów.

Głównym celem broszury dla pacjentów i ich opiekunów jest informowanie ich o grupie wiekowej wskazanej do stosowania arypiprazolu, o działaniach niepożądanych jakie mogą wystąpić i o konieczności informowania lekarza przed rozpoczęciem leczenia o wszystkich schorzeniach.

Skrócony opis działań minimalizujących ryzyko (kluczowe punkty proponowanych działań):

Główne elementy broszury edukacyjnej dla pracowników służby zdrowia przeznaczonej dla pracowników służby zdrowia dotyczącej leczenia nastoletnich pacjentów z chorobą dwubiegunową:

- krótkie wprowadzenie odnośnie wskazania do stosowania arypiprazolu
- instrukcja, które wskazanie dotyczy grupy wiekowej 13 -17 lat i informacja, że arypiprazol nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 13 roku życia ze względów bezpieczeństwa
- instrukcja, że zalecana dawka wynosi 10 mg/dobę i wyższa skuteczność przy wyższej dawce nie została wykazana
- informacja dotycząca profilu bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu a w szczególności potencjalne konsekwencje dotyczące działań niepożądanych przy dawkach wyższych niż 10mg/dobę, w szczególności w odniesieniu do zaburzeń ruchowych, senności i zmęczenia oraz przyrostu masy ciała
- przypomnienie o edukowaniu swoich pacjentów i rozdawaniu broszur edukacyjnych dla pacjentów i ich opiekunów

Główne elementy broszury edukacyjnej dla pacjentów i ich opiekunów:

- krótkie wprowadzenie odnośnie wskazania do stosowania arypiprazolu
- informacja, że lek wskazany jest dla grupy wiekowej 13 – 17 lat i informacja, że arypiprazol nie jest wskazany do stosowania u pacjentów poniżej 13 roku życia
- informacja, że lek stosowany w dawce powyżej 10 mg/dobę może wywoływać działania niepożądane w szczególności w odniesieniu do zaburzeń ruchowych, senność i zmęczenie oraz przyrostu masy ciała
- przypomnienie o konieczności informowania lekarza o wszystkich schorzeniach przed rozpoczęciem leczenia
- przypomnienie o nie próbowaniu samodzielnego leczenia objawów przed konsultacją z pracownikiem służby zdrowia

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzanie do obrotu (o ile dotyczy)

Firma Gedeon Richter Plc nie planuje badań po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzanie do obrotu dla produktu Restigulin, 15 mg, tabletki zawierające arypiprazol.

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

Nie dotyczy, gdyż jest to pierwszy plan zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Gedeon Richter Plc Restigulin, 15 mg, tabletki zawierające arypiprazol.