

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Aripiprazole Teva przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

#### **Schizofrenia**

Schizofrenia to choroba psychiczna o licznych objawach, takich jak zaburzenia toku i treści myślenia i mowy, omamy (słuchowe i wzrokowe), podejrzliwość i urojenia (fałszywe przekonania). Często towarzyszą jej nieprawidłowe zachowania społeczne (brak aktywności, ograniczone zaangażowanie społeczne i ekspresja emocjonalna) oraz niezdolność do rozpoznania tego, co jest prawdziwe. Wśród istotnych czynników mających wpływ na rozwój choroby wymienia się uwarunkowania genetyczne, otoczenie we wczesnych latach życia, procesy psychologiczne i społeczne. Schizofrenia dotyka na pewnym etapie życia około 0,3-0,7% ludzi (w 2011 roku 24 miliony osób). Choroba ta atakuje mężczyzn 1,4 razy częściej niż kobiety i zazwyczaj ujawnia się szybciej u mężczyzn – największa liczba zachorowań ujawnia się u mężczyzn w wieku 25 lat, a u kobiet w wieku 27 lat.

#### **Choroba afektywna dwubiegunowa typu I**

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I to choroba psychiczna, w której u pacjentów występują epizody maniakalne (okresy nadmiernie podwyższonego nastroju), przeplatane okresami normalnego nastroju. Mogą również występować okresy obniżonego nastroju. Około 3% ludzi na świecie cierpi na zaburzenia dwubiegunowe. Odsetek ten utrzymuje się na stałym poziomie wśród mężczyzn i kobiet, a także w różnych populacjach rasowych i etnicznych. Zaburzenia dwubiegunowe dotyczą 30 milionów ludzi na świecie i należą do 20. wiodących przyczyn niepełnosprawności (WHO 2004). Blisko 2% Europejczyków zachoruje na chorobę dwubiegunową w ciągu swojego życia, z czego przynajmniej połowa na chorobę dwubiegunową typu I. Przyczyna choroby nie została jednoznacznie wyjaśniona, ale przyjmuje się, że role odgrywają zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe.

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

#### **Schizofrenia**

Przeprowadzono trzy główne, krótkoterminowe badania trwające od czterech do sześciu tygodni z udziałem 1 203 dorosłych pacjentów, w których porównywano tabletki aripiprazolu z placebo (substancja obojętna). Skuteczność aripiprazolu w zapobieganiu nawrotom objawów była oceniana w trzech badaniach trwających poniżej roku. W dwóch z nich stosowano haloperydol (inny lek przeciwpsychotyczny) jako substancję porównawczą. Tabletki aripiprazolu były również porównywane z placebo w jednym z badań, z udziałem 302 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat. We wszystkich badaniach mierzono zmianę w objawach pacjenta przy użyciu standardowej skali stosowanej u pacjentów chorych na schizofrenię.

W leczeniu schizofrenii, aripiprazol okazał się bardziej skuteczny niż placebo w trwających krótko badaniach z udziałem dorosłych pacjentów. W prowadzonych przez dłuższy czas badaniach, aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo i tak samo skuteczny jak haloperydol w okresie do jednego roku leczenia. aripiprazol wykazywał również większą skuteczność niż placebo w badaniu trwającym sześć tygodni z udziałem pacjentów nastoletnich, a działania aripiprazolu utrzymywało się przez co najmniej sześć miesięcy u pacjentów w wieku ponad 15 lat.

#### **Choroba afektywna dwubiegunowa typu I**

Przeprowadzono osiem badań dotyczących aripiprazolu przyjmowanego doustnie przez dorosłych pacjentów. W pięciu z nich porównywano aripiprazol z placebo przez okres trzech tygodni (łącznie 1 900 dorosłych pacjentów), a dwa z nich kontynuowano przez kolejnych 9 tygodni, stosując haloperydol i lit (inny lek przeciwpsychotyczny) jako preparaty porównawcze. W szóstym badaniu

porównywano aripiprazol z haloperydolem przez okres 12 tygodni u 347 dorosłych pacjentów a w siódmym aripiprazol z placebo w zapobieganiu nawrotom objawów u 160 dorosłych pacjentów, u których objawy maniakalne zostały już ustabilizowane przy użyciu aripiprazolu. Ósme badanie oceniało skuteczność dodania aripiprazolu lub placebo do schematu leczenia opartego na licie lub walproinianie (inny lek przeciwpsychotyczny) u 384 osób dorosłych. aripiprazol był również porównywany z placebo w badaniu z udziałem 269 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży.

Badania wykazały, że aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo w redukowaniu objawów maniakalnych w czterech z pięciu badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów dorosłych. Aripiprazol wykazywał również skuteczność zbliżoną do haloperydolu i litu w okresie trzech tygodni. Działanie leku utrzymywało się przez okres 12 tygodni. Aripiprazol był również bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotom objawów maniakalnych u wcześniej leczonych osób dorosłych przez okres do 74 tygodni oraz kiedy był dodawany do stosowanego już schematu leczenia. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, aripiprazol wykazywał większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w przebiegu zaburzeń dwubiegowych.

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

Nie dotyczy

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

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Mimowolne, nieregularne skurcze mięśni, szczególnie twarzy, niekontrolowane drgawki lub skurcze, niekontrolowane ruchy kończyn, niepokój ruchowy <b>(Objawy pozapiramidowe [extrapyramidal symptoms- EPS], w tym późne dyskinezy)</b>	U dorosłych pacjentów, niekontrolowane skurcze lub drgawki, niepokój ruchowy i drżenie mogą występować u 1 na 10 osób. Pacjenci nastoletni w wieku 13 i więcej lat wykazywali działania niepożądane zbliżone pod względem częstości i rodzaju do obserwowanych u osób dorosłych, za wyjątkiem bardzo częstego występowania niekontrolowanych skurczów i drgawek (możliwość wystąpienia u więcej niż 1 na 10 osób) oraz częstego występowania skurczów mięśni i niekontrolowanych ruchów kończyn (możliwość wystąpienia u maksymalnie 1 na 10 osób).	W przypadku zaobserwowania nietypowych ruchów należy poinformować o nich lekarza. Obniżenie dawki aripiprazolu i dodanie innego leku z grupy leków antycholinergicznym może okazać się konieczne. W przypadku wystąpienia u pacjenta leczonego aripiprazolem objawów podmiotowych i przedmiotowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.
Wysoka temperatura ciała, sztywność mięśni, dezorientacja, pocenie się, nieregularne tętno i akcja serca oraz wahania ciśnienia krwi <b>(Złośliwy zespół neuroleptyczny, neuroleptic malignant syndrom- NMS)</b>	Donoszono o przypadkach występowania złośliwego zespołu neuroleptycznego (jednoczesne występowanie objawów takich jak gorączka, sztywność mięśni, przyspieszony oddech, pocenie się, zaburzenia świadomości i nagłe wahania ciśnienia krwi i akcji serca) po wprowadzeniu aripiprazolu do obrotu, jednakże częstość ich	Należy niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu takich objawów jak sztywność lub brak elastyczności mięśni w połączeniu z wysoką gorączką, poceniem się, zaburzeniami świadomości i bardzo przyspieszonym lub nieregularnym biciem serca. Należy wziąć pod uwagę

	występowania nie jest znana.	monitorowanie pacjenta pod kątem wczesnego zidentyfikowania objawów. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) lub niewyjaśnionej wysokiej gorączki bez innych klinicznych objawów NMS, należy odstawić wszystkie przyjmowane przez pacjenta leki przeciwpowietrzne, w tym arypiprazol.
--	------------------------------	---

### Istotne potencjalne zagrożenia

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)</b>
Napady drgawkowe, drgawki	Donoszono o przypadkach występowania napadów drgawkowych po wprowadzeniu arypiprazolu do obrotu, jednakże częstość ich występowania nie jest znana (dostępne dane nie pozwalają na określenie częstości występowania). W badaniach klinicznych odnotowano nieczęste przypadki napadów drgawkowych podczas leczenia arypiprazolem. W związku z tym, arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi lub chorobami związanymi z napadami drgawkowymi w wywiadzie.
Wysoki poziom cukru we krwi <b>(Hiperglikemia/ cukrzyca)</b>	Donoszono o przypadkach występowania wysokiego poziomu cukru we krwi, zachorowania na cukrzycę lub zaostrzenia jej przebiegu, kwasicy ketonowej (obecność ketonów we krwi i w moczu) oraz śpiączki po wprowadzeniu arypiprazolu do obrotu, jednakże częstość ich występowania nie jest znana. Do czynników ryzyka, które mogą predysponować pacjentów do poważnych powikłań należy otyłość i rodzinne obciążenie cukrzycą. Pacjenci leczeni arypiprazolem powinni być obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (nadmierne picie, zwiększone wydzielanie i oddawanie moczu, wzmożony apetyt i osłabienie) a pacjenci chorujący na cukrzycę lub z grupy ryzyka zachorowania na cukrzycę powinni być regularnie monitorowani pod kątem stężenia glukozy we krwi.
<b>Zdarzenia związane z samobójstwem</b>	Donoszono o przypadkach występowania myśli samobójczych, prób samobójczych, samobójstw i związanych z nimi zdarzeń po wprowadzeniu arypiprazolu do obrotu, jednakże częstość ich występowania nie jest znana (dostępne dane nie pozwalają na określenie częstości występowania). Wśród osób leczonych arypiprazolem występowały także przypadki depresji, która jest nieczęstym działaniem niepożądanym leku (może występować maksymalnie u 1 na 100 pacjentów). Zachowania samobójcze są nieodłącznie związane z chorobami psychicznymi i zaburzeniami nastroju, a w niektórych przypadkach ich występowanie obserwowano wkrótce po rozpoczęciu terapii lekami przeciwpowietrznymi lub po zmianie leku, z uwzględnieniem leczenia arypiprazolem. Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy.
Zawroty głowy lub omdlenia podczas	Zawroty głowy mogą występować u 1 na 10 pacjentów, a niektóre osoby mogą odczuwać je szczególnie podczas wstawania z pozycji siedzącej lub

<p>szybkiego wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej <b>(Niedociśnienie ortostatyczne)</b></p>	<p>leżącej (możliwość wystąpienia u maksymalnie 1 na 100 pacjentów). Leki przeciwpsychotyczne, w tym arypiprazol, mogą nasilać działanie leków stosowanych w celu obniżenia ciśnienia krwi. Należy koniecznie poinformować lekarza o przyjmowaniu leków obniżających ciśnienie tętnicze.</p> <p>U pacjentów nastoletnich w wieku powyżej 13 lat, zawroty głowy, szczególnie podczas wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej, zdarzały się często (możliwość wystąpienia u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)</p>
<p>Nieprawidłowe stężenie lipidów we krwi <b>(Dyslipidemia)</b></p>	<p>Niepożądane wahania stężenia lipidów we krwi obserwowano u pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jednakże, w zbiorczej analizie danych dotyczących stężenia lipidów pochodzących z badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, nie wykazano aby arypiprazol wywoływał klinicznie istotne zmiany w poziomie cholesterolu całkowitego, triglicerydów HDL lub LDL.</p>

### Istotne brakujące informacje

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>
<p><b>Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią</b></p>	<p>Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Notowano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem.</p> <p>Nie należy przyjmować arypiprazolu w czasie ciąży bez uzgodnienia z lekarzem prowadzącym. Jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę, powinna niezwłocznie zawiadomić o tym lekarza.</p> <p>U noworodków, których matki stosowały arypiprazol w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem. W razie zaobserwowania takich objawów u dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.</p>
<p><b>Bezpieczeństwo stosowania u dzieci</b></p>	<p>Arypiprazol nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 13 lat.</p> <p>Arypiprazol jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 15 lat i starszej i nie jest wskazany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leku. Arypiprazol jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów maniakałnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej i nie jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów maniakałnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku poniżej 13 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leku.</p>

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

Wszystkie leki posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji na temat stosowania leku, czynników ryzyka oraz zalecanych działań w celu ich zminimalizowania. Skrócona wersja tych informacji napisana językiem niefachowym jest udostępniana w formie ulotki dołączonej do opakowania produktu leczniczego (ulotka dla pacjenta). Środki opisywane w tych dokumentach stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Informacje mające zastosowanie wyłącznie w krajach, gdzie arypiprazol będzie wskazany do stosowania przez okres do 12 tygodni w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej:

Lek ten podlega specjalnym warunkom i ograniczeniom dotyczącym bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka). Ustalenia dotyczące ich obowiązywania w każdym kraju będą uzależnione od porozumienia pomiędzy wytwórcą produktu leczniczego, a kompetentnymi władzami w danym kraju.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka będą dotyczyły następujących czynników ryzyka (u młodzieży w wieku 13 lat i starszej): mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, szczególnie twarzy; wzrost masy ciała; oraz niepożądane działania związane z sennością i znużeniem).

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>
<b>Cel i uzasadnienie</b> Uświadomienie pacjentom i pracownikom służby zdrowia ryzyka występowania mimowolnych, nieregularnych ruchów mięśni, szczególnie twarzy, wzrostu masy ciała oraz niepożądanych działań związanych z sennością i znużeniem oraz przekazanie właściwych procedur postępowania jakie należy stosować w celu zminimalizowania prawdopodobieństwa wystąpienia i nasilenia tych objawów.
<b>Najważniejsze dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b> Działania edukacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia i pacjentów dotyczące choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w zakresie konieczności nieustannego monitorowania pod kątem mimowolnych, nieregularnych ruchów mięśni, szczególnie twarzy, wzrostu masy ciała oraz niepożądanych działań związanych z sennością i znużeniem: <ul style="list-style-type: none"><li>• Edukacyjna ulotka przekazywana lekarzom przepisującym lek, jednoznacznie podkreślająca konieczność wnikliwego rozważenia potrzeby zastosowania leku, biorąc pod uwagę wiek pacjenta, dawkę i czas trwania leczenia, przed przepisaniem arypiprazolu dzieciom z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi. Ponadto, zalecane będzie uważne monitorowanie tych pacjentów pod kątem mimowolnych, nieregularnych ruchów mięśni, szczególnie twarzy, wzrostu masy ciała oraz niepożądanych działań związanych z sennością i znużeniem.</li><li>• Ulotka skierowana do pacjentów ułatwiająca im lepsze zrozumienie i rozpoznawanie działań niepożądanych.</li></ul>



#### 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

Nie dotyczy.