

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Arypiprazol Glenmark przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Arypiprazol Glenmark jest generyczną wersją arypiprazolu (Abilify®; Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd) i jest stosowany w leczeniu schizofrenii oraz zaburzenia dwubiegunowego typu I (zwanego również zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, chorobą maniakalno-depresyjną lub psychozą afektywną), które są poważnymi chorobami psychicznymi.

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną charakteryzującą się nietypowym zachowaniem społecznym i niemożnością rozpoznania rzeczywistości. Typowe objawy to: fałszywe przekonania, brak jasności myślenia lub zdezorientowanie, halucynacje (głównie słyszenie głosów – omamy słuchowe), wycofanie społeczne oraz zmniejszenie wyrażania emocji, jak również brak aktywności. Schizofrenia dotyka około 3 do 7 osób na 1000 w pewnym momencie ich życia, czyli około 24 miliony ludzi na całym świecie (w 2011 roku). Mężczyźni chorują 1,4 razy częściej niż kobiety i występuje typowo wcześniej u mężczyzn – szczyt zachorowań u mężczyzn przypada na 25 rok życia, a u kobiet na 27. Bardzo rzadko dochodzi do zachorowań w wieku dziecięcym, jak również u osób w średnim lub starszym wieku. Schizofrenia powoduje zmniejszenie średniej długości życia (głównie z powodu związku z otyłością, złą dietą, siedzącym trybem życia oraz paleniem) i jest główną przyczyną niepełnosprawności.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I charakteryzuje się naprzemiennymi stanami podwyższonego nastroju (mania, hipomania) oraz epizodami depresji. Około 3 osoby na 100 w Stanach Zjednoczonych cierpią na zaburzenie afektywne dwubiegunowe w pewnym okresie swego życia, podczas gdy w innych krajach jest to 1 na 100 osób. Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w 25 roku życia; wiek wydaje się być podobny w przypadku mężczyzn jak i kobiet. Ryzyko samobójstwa wśród osób z zaburzeniem jest wysokie, ponad 6 chorych na 100 w wieku powyżej 20 lat, podczas gdy samookaleczenie występuje u 30-40 osób na 100. Inne kwestie związane ze zdrowiem psychicznym takie jak zaburzenia lękowe i narkomania są powszechnie związane.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Korzyści z leczenia arypiprazolem zostały ustalone przez podmiot odpowiedzialny, właściciela produktu referencyjnego. W odpowiednio zaprojektowanych badaniach klinicznych wykazano, że Arypiprazol Glenmark jest zasadniczo podobny do Abilify®.

W schizofrenii, wyniki krótko trwających badań klinicznych, w których udział wzięło 1.228 dorosłych chorych na schizofrenię wykazały, że arypiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów niż placebo. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą

haloperydol, liczba pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy była podobna w obu grupach. Jednak badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43/100) niż haloperydołem (30/100). Dalsze badania przeprowadzono na grupie młodzieży.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I wykazano, że aripiprazol powoduje istotnie większe zmniejszenie objawów niż placebo, i jest równie skuteczny jak standardowe terapie (haloperydołem lub litem). Dodatkowo wykazano, że stosowanie aripiprazolu w połączeniu z litem lub walproinianem zmniejsza objawy maniakalne. W 26-tygodniowym badaniu, które zostało rozszerzone o 74 tygodnie, aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotowi objawów maniakalnych, ale nie wykazał przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Zostały przeprowadzone dalsze badania obejmujące dzieci i młodzież

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

W związku z tym, że nie przeprowadzono odpowiednio liczebnych badań obejmujących dzieci poniżej 13 roku życia, poziom korzyści z leczenia jakie mogą uzyskać młodsze dzieci nie jest pewny. Dodatkowo, doświadczenie w przypadku osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Jednakże, zarówno schizofrenia, jak i zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I dotyczą głównie pacjentów młodych oraz tych w średnim wieku.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nietypowe ruchy ciała / mięśni, szczególnie twarzy, niepokój [Objawy pozapiramidowe (ang. EPS), w tym dyskineza późna]	Nietypowe i dziwne ruchy ciała, grymasy oraz tiki obserwuje się w przypadku stosowania innych podobnych leków. Odnotowano je również w przypadku aripiprazolu, częstotliwość występowania nie jest jednak znana. Bardziej powszechne w przypadku stosowania większych dawek.	Dawki aripiprazolu większe niż 10 mg na dobę należy stosować wyłącznie w wyjątkowych przypadkach, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani. W przypadku wystąpienia nietypowych ruchów, należy rozważyć zmniejszenie dawki aripiprazolu, lub, jeśli jest to konieczne, odstawienie leku.
Zagrażająca życiu gorączka ze zmiennym stanem świadomości, sztywność i	Stwierdzono występowanie tej rzadkiej reakcji w przypadku stosowania innych	Reakcja jest nieprzewidywalna. Należy odstawić aripiprazol w

uszkodzenie mięśni, wysoka gorączka oraz uszkodzenie narządu ciała [Złośliwy syndrom neuroleptyczny]	podobnych leków. Odnotowano ją również w przypadku arypiprazolu, częstotliwość występowania nie jest jednak znana.	przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych, czy też niewyjaśnionej wysokiej gorączki.
---	--	--

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Drgawki (napady) [Drgawki]	Niezbyt często obserwowano drgawki (napady padaczki) podczas badań klinicznych. Arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z padaczką, lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do napadów drgawek.
Wysokie stężenie cukru (glukozy) we krwi i cukrzyca [Hiperглиkemia/Cukrzyca]	U pacjentów leczonych arypiprazolem i podobnymi lekami obserwowano wysokie stężenie cukru we krwi, czasami bardzo poważne, nie wiadomo jednak jak często takie reakcje występują. Pacjenci powinni być obserwowani czy nie występują u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z wysokim stężeniem cukru we krwi (takie jak nadmierne pragnienie oraz wielomocz). Pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani czy nie nastąpiło pogorszenia kontroli glikemii.
Myśli lub próby samobójcze i dokonane samobójstwa [Zachowania samobójcze]	Zachowania samobójcze są związane z zaburzeniami leczonymi arypiprazolem i mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu lub zmianie leczenia. Zachowania samobójcze były zgłaszane po zastosowaniu arypiprazolu, częstotliwość występowania takich reakcji nie jest jednak znana. Wymagany jest ścisły nadzór nad pacjentami z grupy dużego ryzyka.
Spadek ciśnienia krwi podczas wstawania [Niedociśnienie ortostatyczne]	Leczenie arypiprazolem może mieć wpływ na sposób kontrolowania ciśnienia krwi, prowadząc do jego spadku podczas szybkiego wstawania, co może potencjalnie skutkować omdleniem lub upadkiem. Reakcja taka występuje częściej u chorych w podeszłym wieku i tych będących w stanie, które naraża pacjenta na niskie ciśnienie krwi (np. choroba serca, leczenie lekami obniżającymi ciśnienie krwi, odwodnienie).
Zmiany stężenia lipidów	Inne leki podobne do arypiprazolu mogą powodować zmianę

(cholesterolu i tłuszczów) we krwi [Dyslipidemia]	stężenia lipidów we krwi takich jak cholesterol. Do tej pory w badaniach klinicznych nie stwierdzono aby aripiprazol powodował klinicznie istotne zmiany w stężeniu lipidów we krwi.
--	--

Inne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Przybieranie na wadze [Przyrost masy ciała (Zwiększenie masy ciała)]	Powszechnie obserwuje się zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych aripiprazolem oraz podobnymi lekami; ma to często miejsce w przypadku występowania innych czynników ryzyka takich jak cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy i innych problemów endokrynologicznych (zaburzenia czynności gruczołów dokrewnych). Częściej u pacjentów otrzymujących większe dawki. U pacjentów, w szczególności u młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego należy kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący należy rozważyć zmniejszenie dawki.
Skrajne zmęczenie i senność [Somnolencja/znużenie]	Zmęczenie i znużenie są powszechnym efektem ubocznym leczenia aripiprazolem i może potencjalnie mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn.
Oddziaływanie na serce i naczynia krwionośne (np. atak serca, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca) [Zaburzenia sercowo-naczyniowe]	Podczas przyjmowania aripiprazolu zgłaszano zdarzenia związane z prawdopodobnymi zaburzeniami funkcji serca takimi jak niewyjaśniona śmierć, zaburzenia rytmu i niewydolność serca. Brak pewności co do częstotliwości występowania lub czy są one spowodowane przyjmowaniem aripiprazolu. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową.
Nietypowa aktywność elektryczna serca skutkująca prawdopodobnie zaburzeniami rytmu serca [Zaburzenia przewodzenia]	Leki podobne do aripiprazolu mogą wpływać na sposób kontroli akcji serca, brak jednak pewności czy aripiprazol ma również na to wpływ. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka takich skutków.
Oddziaływanie na wzrost [Wzrost]	Brak pewności, czy aripiprazol ma jakikolwiek wpływ na wzrost podczas stosowania u dzieci w okresie wzrostu.
Obniżone stężenie hormonu	Obserwuje się obniżone stężenie hormonu prolaktyny u

<p>(prolaktyny) podczas stosowania u dzieci</p> <p><i>[Małe stężenie prolaktyny u dzieci]</i></p>	<p>dzieci podczas leczenia arypiprazolem, jednak długoterminowe skutki takiej zmiany nie są znane.</p>
<p>Zaburzenia połykania i dławienie się podczas jedzenia prowadzące do infekcji płuc</p> <p><i>[Dysfagia]</i></p>	<p>Trudności w połykaniu prowadzące do dławienia się i przedostawania się jedzenia do płuc, powodujące infekcje takie jak zapalenie płuc, związane były z przyjmowaniem innych podobnych leków oraz arypiprazolu, częstotliwość występowania nie jest jednak znana.</p> <p>Należy uważnie monitorować pacjentów z ryzykiem aspiracji pokarmu i podjąć właściwe kroki zapobiegające infekcji płuc.</p>
<p>Reakcje na cukry znajdujące się najczęściej w mleku, wywołujące objawy takie jak ból brzucha i biegunka</p> <p><i>[Nietolerancja laktozy]</i></p>	<p>Arypiprazol tabletki zawiera laktozę, wywołującą objawy u pacjentów z nietolerancją tego cukru (nietolerancja laktozy), lub pacjentów cierpiących na zaburzenia wchłaniania cukrów.</p>
<p>Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (ADHD) związane z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym</p> <p><i>[Stosowanie u pacjentów z współistniejącym ADHD]</i></p>	<p>ADHD występuje często u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów cierpiących na oba zaburzenia są bardzo ograniczone.</p>
<p>Wpływ na inne leki, lub innych leków</p> <p><i>[Interakcje z innymi lekami]</i></p>	<p>Ze względu na sposób wchłaniania i wydalania arypiprazolu z organizmu przez wątrobę może dochodzić do interakcji jeśli jest on przyjmowany razem z innymi lekami, które wpływają na te same procesy organizmu. Oznacza to, że może zaistnieć potrzeba dostosowania dawki arypiprazolu.</p>
<p>Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku oraz zwiększone ryzyko śmierci i udaru u pacjentów w podeszłym wieku z demencją</p> <p><i>[Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (w tym zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku)]</i></p>	<p>Brak odpowiednich badań dotyczących stosowania arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak wiadomym jest, że pacjenci tacy są bardziej wrażliwi na działania niepożądane. U pacjentów w podeszłym wieku z demencją obserwowano zwiększone ryzyko śmierci głównie z powodu zaburzeń serca oraz infekcji. Częściej również występowały udary i mini udary.</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku należy zastosować mniejsze początkowe dawki. Arypiprazolu nie należy</p>

wieku z demencją)]	podawać pacjentom w podeszłym wieku z demencją.
Impulsywne i kompulsywne zachowanie oraz trudność w kontrolowaniu impulsów [Patologiczne uzależnienie od hazardu]	U pacjentów przyjmujących arypiprazol notowano przypadki impulsywnego zachowania przybierającego często formę niekontrolowanego uprawiania hazardu niezależnie od tego, czy ci pacjenci w przeszłości uprawiali hazard, częstotliwość występowania nie jest jednak znana. Należy uwzględnić odstawienie leku w przypadku zauważenia takich skutków.
Reakcja mogąca zagrażać życiu, która powoduje w organizmie nadmiar serotoniny, związek chemiczny produkowany przez komórki nerwowe [Zespół serotoninowy]	Rzadka reakcja występująca szczególnie w kombinacji z leczeniem innymi lekami mającymi wpływ na związek chemiczny mózgu serotoninę (takimi jak niektóre antydepresanty lub leki na migrenę); występuje wraz z przyjmowaniem innych podobnych leków i zgłaszano również w przypadku stosowania arypiprazolu, częstotliwość występowania nie jest jednak znana. Należy odstawić arypiprazol w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (takich jak nadmierne pobudzenie, szybkie bicie serca, wysokie ciśnienie krwi i silne wymioty).
Toksyczny wpływ na wątrobę [Zdarzenia niepożądane ze strony wątroby]	Obserwowano niewydolność wątroby, żółtaczkę, zapalenie wątroby i zmiany w strukturze chemicznej wątroby podczas stosowania arypiprazolu, częstotliwość występowania nie jest jednak znana

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży i karmienia piersią [Bezpieczeństwo w ciąży i podczas laktacji]	Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu w czasie ciąży są bardzo ograniczone; wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nie wykluczają możliwości uszkodzenia rozwijającego się płodu. Arypiprazol przenika do mleka matki. Lekarz powinien poradzić pacjentce, by nie karmiła piersią, jeżeli przyjmuje arypiprazol.
Bezpieczeństwo stosowania u młodych pacjentów [Bezpieczeństwo w pediatrii]	Ryzyko wystąpienia negatywnych reakcji u młodszych pacjentów wydaje się być większe niż u dorosłych pacjentów. Arypiprazol nie jest zalecany dla pacjentów poniżej 13 roku życia.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skrócona wersja ChPL napisana w języku zrozumiałym dla pacjenta jest dostępna w formie ulotki dołączonej do opakowania. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta Arypiprazol Glenmark można znaleźć na stronie EPAR.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie przewiduje się badań nad rozwojem po wprowadzeniu do obrotu.

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

Nie dotyczy, ponieważ jest to Wersja 1 planu zarządzania ryzykiem.