

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Schizofrenia

Szacuje się, że na schizofrenię (choroba o objawach takich jak: słyszenie, widzenie lub odczuwanie rzeczy nieistniejących, podejrzliwość, błędne przekonania, niespójna mowa i zachowania oraz spłylenie emocji) choruje 1% populacji. Schizofrenia w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety. Początek choroby występuje później u kobiet niż u mężczyzn. Przypada on na okres między końcem wieku dorastania a ok. 35 rokiem życia. Na schizofrenię chorują zazwyczaj mieszkańcy krajów rozwiniętych, częściej osoby rasy czarnej niż białej.¹

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I

Szacuje się, że choroba afektywna dwubiegunowa typu I (choroba o objawach takich jak: uczucie euforii, nadmiar energii, zmniejszona potrzeba snu, wielomówność, gonitwa myśli, a czasem silna drażliwość) występuje u 0,6% populacji.

Początek choroby może wystąpić w każdym wieku, począwszy od dzieciństwa do wieku ok. 50 lat. Najczęściej jednak choroba rozpoczyna się w wieku 15–19 lat oraz 20–24 lat. Choroba afektywna dwubiegunowa typu I występuje w równym stopniu u kobiet co u mężczyzn, niezależnie od rasy.²

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Schizofrenia³

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 420 pacjentów, u których wystąpiło nasilenie schizofrenii (choroba o objawach takich jak: słyszenie, widzenie lub odczuwanie rzeczy nieistniejących, podejrzliwość, błędne przekonania, niespójna mowa i zachowania oraz spłylenie emocji) potwierdzono skuteczność arypiprazolu. 142 pacjentów (34%) ukończyło 6-tygodniowy cykl leczenia. Wnioski z tego badania wskazują, że w leczeniu schizofrenii arypiprazol jest bardziej skuteczny niż placebo.

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I³

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 262 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (choroba o objawach takich jak: uczucie euforii, nadmiar energii, zmniejszona potrzeba snu, wielomówność, gonitwa myśli, a czasem silna drażliwość) leczonych przez 3 tygodnie arypiprazolem lub placebo (substancja pozbawiona działania leczniczego) potwierdzono skuteczność arypiprazolu. Wskaźnik ukończenia badania był wyższy w grupie leczonej arypiprazolem (42%, tj. 110 pacjentów) niż w grupie placebo (21%, tj. 55 pacjentów). Wnioski z tego badania wskazują, że w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I arypiprazol jest bardziej skuteczny niż placebo.

W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem 161 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I leczonych przez 26 tygodnie arypiprazolem lub placebo (substancja pozbawiona działania leczniczego) potwierdzono skuteczność arypiprazolu. Arypiprazol skuteczniej wydłużał czas do nawrotu choroby w porównaniu z placebo. U 7 (13%) pacjentów leczonych arypiprazolem zaobserwowano zwiększenie masy ciała; w leczeniu

choroby afektywnej dwubiegunowej typu I arypiprazol jest bardziej skuteczny niż placebo.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania arypiprazolu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, osób w podeszłym wieku, dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a/drażliwością związaną ze spektrum zaburzeń autystycznych w wieku 6–18 lat/poniżej 18 lat oraz u chorych na schizofrenię w wieku poniżej 15 lat. Jednakże obecny stan wiedzy nie wskazuje na to, by efekty leczenia różniły się w zależności od podgrupy populacji docelowej.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Obecny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, zwłaszcza w obrębie twarzy (objawy pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy)	Zaleca się, aby w przypadku młodzieży w wieku od 13 lat z objawami takimi uczucie euforii, nadmiar energii, zmniejszona potrzeba snu, wielomówność, gonitwa myśli, a czasem silna drażliwość upewnić się, żeby nie przekroczyć dobowej dawki leku, ponieważ może to spowodować wystąpienie mimowolnych, nieregularnych ruchów mięśni, zwłaszcza w obrębie twarzy. W takim przypadku dawkę można zmniejszyć, a pacjent powinien znajdować się pod obserwacją. U noworodków urodzonych przez kobiety, które stosowały arypiprazol w ostatnim trymestrze ciąży, może wystąpić drżenie, sztywność mięśni i/lub osłabienie.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów. Można rozważyć zmniejszenie dawki.
Wysoka gorączka, sztywność mięśni, zmiany tętna, akcji serca i ciśnienia krwi (Złośliwy Zespół Neuroleptyczny)	Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których występuje sztywność/brak elastyczności mięśni z wysoką gorączką, potami, zaburzeniami świadomości lub bardzo szybkim czy nieregularnym rytmem pracy serca.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów i przerwanie leczenia w przypadku ich wystąpienia.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Konwulsje (drgawki)	Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych arypiprazolem, u których w wywiadzie stwierdzono drgawki.
Wysoki poziom cukru we krwi (hiperglikemia/cukrzyca)	Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych arypiprazolem, u których występuje wysoki poziom cukru we krwi (którego objawami są: nadmierne pragnienie, oddawanie dużej ilości moczu, zwiększenie apetytu i uczucie osłabienia) lub z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym. U pacjentów leczonych arypiprazolem zgłaszano przypadki kwasicy ketonowej (obecność ketonów we krwi i moczu), śpiączki i zgonu.
Myśli/zachowania samobójcze	Podczas leczenia arypiprazolem u pacjenta mogą wystąpić myśli lub zachowania autoagresywne. Zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych.
Zawroty głowy lub omdlenia po zbyt szybkiej zmianie pozycji z siedzącej na stojącą (niedociśnienie ortostatyczne)	U niektórych osób leczonych arypiprazolem mogą wystąpić zawroty głowy, zwłaszcza przy wstawaniu z pozycji siedzącej lub leżącej.
Nieprawidłowe stężenie tłuszczów we krwi (dyslipidemia)	W badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów przyjmujących arypiprazol lub placebo (substancja pozbawiona działania leczniczego) nie stwierdzono istotnych z medycznego punktu widzenia różnic stężenia tłuszczów we krwi.

Brakujące informacje

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią (Bezpieczeństwo podczas ciąży i laktacji)	<p>Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas leczenia arypiprazolem, ponieważ stosowanie tego leku podczas ciąży może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.</p> <p>U noworodków urodzonych przez kobiety, które stosowały arypiprazol w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnie 3 miesiące), może wystąpić drżenie, sztywność mięśni i/lub ich osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem i trudności z karmieniem. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem.</p> <p>Kobiety przyjmujące arypiprazol nie powinny karmić piersią, ponieważ lek przenika do mleka.</p>

Ograniczone informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (Bezpieczeństwo w populacji pediatrycznej)	<p>Pacjenci ze schizofrenią (choroba o objawach takich jak: słyszenie, widzenie lub odczuwanie rzeczy nieistniejących, podejrzliwość, błędne przekonania, niespójna mowa i zachowania oraz spłylenie emocji) w wieku poniżej 15 lat nie powinni przyjmować arypiprazolu ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (choroba o objawach takich jak: uczucie euforii, nadmiar energii, zmniejszona potrzeba snu, wielomówność, gonitwa myśli, a czasem silna drażliwość) w wieku poniżej 13 lat nie powinni przyjmować arypiprazolu ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz nie powinni przyjmować dawki dobowej większej niż 30 mg, ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat, u których występuje drażliwość związana ze spektrum zaburzeń autystycznych (schorzenie cechujące się objawami takimi jak: agresja, napady złości, szybko zmieniający się nastrój i samookaleczanie się) nie powinni przyjmować arypiprazolu ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Dzieci i młodzież w wieku 6–18 lat, u których występują tiki (nagle, powtarzające się, nierytmiczne ruchy różnych grup mięśni) oraz tiki związane z zespołem Tourette'a (choroba cechująca się występowaniem wielu tików ruchowych (motorycznych) i przynajmniej jednego tików wokalnego (głosowego)) nie powinni przyjmować arypiprazolu ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Przeprowadzono badania z udziałem chorych na schizofrenię pacjentów w wieku 13 lat i starszych. Niektóre reakcje zgłaszano częściej u młodzieży przyjmującej arypiprazol niż u dorosłych: senność/uspokojenie, objawy pozapiramidowe (mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, zwłaszcza w obrębie twarzy), suchość w ustach, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne (zawroty głowy lub omdlenia po zbyt szybkiej zmianie pozycji z siedzącej na stojącą). Niski poziom prolaktyny w surowicy w grupie młodzieży występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet.</p> <p>Jeśli chodzi o epizody manii w przebiegu choroby dwubiegunowej I, działania niepożądane występujące u dorosłych i młodzieży w wieku od 13 lat są zbliżone.</p> <p>Przeprowadzono badania z udziałem młodzieży z zespołem Tourette'a. Brak dostępnych długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu u pacjentów cierpiących na tę chorobę.</p>
---	--

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i fachowemu personelowi medycznemu szczegóły dotyczące stosowania produktu, ryzyko i zalecenia, jak je zminimalizować. Skrócona wersja w języku zrozumiałym dla pacjenta przedstawiona jest w ulotce informacyjnej. Dane zawarte w tych dokumentach znane są jako rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko.

Produkt ten posiada szczególne warunki i ograniczenia dotyczące jego bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko). Sposób ich wdrożenia w danym kraju zależy jednak od uzgodnień między wytwórcą a lokalnymi władzami.

Te dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

Mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, zwłaszcza w obrębie twarzy (objawy pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy)

Działania edukacyjne skierowane do personelu medycznego i pacjentów
<p><u>Cel i uzasadnienie:</u></p> <p>Minimalizacja częstości i ograniczenie skutków występowania objawów pozapiramidowych poprzez podkreślenie konieczności starannego rozważenia przez lekarza grup wiekowych objętych wskazaniami, dawki i czasu trwania leczenia podczas przepisywania arypiprazolu dzieciom z chorobą afektywną dwubiegunową typu I oraz poprzez wspieranie pacjentów w zakresie szybkiej identyfikacji określonych działań niepożądanych.</p>
<p><u>Proponowane działanie:</u></p> <p>Dostarczenie lekarzom broszury podkreślającej konieczność starannego rozważenia grup wiekowych objętych wskazaniami, dawki i czasu trwania leczenia podczas przepisywania arypiprazolu pacjentom pediatrycznym z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Ponadto podkreślona będzie potrzeba zachowania czujności podczas regularnej oceny pacjenta w kierunku występowania objawów pozapiramidowych.</p> <p>Broszura dla pacjentów będzie informowała o możliwości wystąpienia objawów pozapiramidowych, opisywała jakie to objawy oraz podkreślała konieczność informowania lekarza o ich wystąpieniu.</p>

Zwiększenie masy ciała

Działania edukacyjne skierowane do personelu medycznego i pacjentów
<p><u>Cel i uzasadnienie:</u></p> <p>Minimalizacja częstości występowania i ograniczenie skutków wzrostu masy ciała poprzez podkreślenie konieczności starannego rozważenia przez lekarza grup wiekowych objętych wskazaniami, dawki i czasu trwania leczenia podczas przepisywania arypiprazolu dzieciom z chorobą afektywną dwubiegunową typu I oraz poprzez wspieranie pacjentów w zakresie szybkiej identyfikacji określonych działań niepożądanych.</p>

Proponowane działanie:

Dostarczenie lekarzom broszury podkreślającej konieczność starannego rozważenia grup wiekowych objętych wskazaniami, dawki i czasu trwania leczenia podczas przepisywania arypiprazolu pacjentom pediatrycznym z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Ponadto podkreślona będzie potrzeba zachowania czujności podczas regularnej oceny pacjenta w kierunku wzrostu masy ciała.

Broszura dla pacjentów będzie informowała o możliwości wystąpienia wzrostu masy ciała oraz konieczności informowania lekarza o jego wystąpieniu.

Senność/zmęczenie**Działania edukacyjne skierowane do personelu medycznego i pacjentów**Cel i uzasadnienie:

Minimalizacja częstości i ograniczenie skutków występowania senności i zmęczenia poprzez podkreślenie konieczności starannego rozważenia przez lekarza grup wiekowych objętych wskazaniami, dawki i czasu trwania leczenia podczas przepisywania arypiprazolu dzieciom z chorobą afektywną dwubiegunową typu I oraz poprzez wspieranie pacjentów w zakresie szybkiej identyfikacji określonych działań niepożądanych.

Proponowane działanie:

Dostarczenie lekarzom broszury podkreślającej konieczność starannego rozważenia grup wiekowych objętych wskazaniami, dawki i czasu trwania leczenia podczas przepisywania arypiprazolu pacjentom pediatrycznym z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Ponadto podkreślona będzie potrzeba zachowania czujności podczas regularnej oceny pacjenta w kierunku występowania senności i zmęczenia.

Broszura dla pacjentów będzie informowała o możliwości wystąpienia senności i zmęczenia oraz konieczności informowania lekarza o ich wystąpieniu.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie są prowadzone ani planowane żadne porejestracyjne badania bezpieczeństwa lub skuteczności z zastosowaniem arypiprazolu.

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

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Numer wersji	Data	Zagrożenie dla bezpieczeństwa	Uwagi
1.0	02-06-2014	Objawy pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy	Nie zatwierdzono

		<p>Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki Hiperglikemia/cukrzyca Myśli/zachowania samobójcze Niedociśnienie ortostatyczne Dyslipidemia Zwiększenie masy ciała. Senność/zmęczenie. Zaburzenia układu krążenia. Zaburzenia przewodzenia. Niski poziom prolaktyny u pacjentów pediatrycznych. Dysfagia (dotyczy głównie chorych na schizofrenię). Stosowanie u pacjentów z nietolerancją laktozy. Współwystępowanie ADHD Interakcje lekowe. Zwiększona umieralność i częstość występowania incydentów naczyniowo-mózgowych (CVA-cerebrovascular accidents) u pacjentów w podeszłym wieku z demencją Patologiczne uzależnienie od hazardu. Zespół serotoninowy Działania niepożądane w obrębie wątroby. Bezpieczeństwo podczas ciąży i laktacji. Bezpieczeństwo w populacji pediatrycznej.</p>	
2.0	18-12-2014	<p>Do wykazu nowych istotnych potencjalnych ryzyk dodano wzrost.</p> <p>W procedurze DK/H/2420/001-004/DC dodano nowe zainteresowane państwo członkowskie.</p> <p>Załączono dodatkowe projekty graficzne.</p>	<p>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa zaktualizowano wg raportu oceniającego w procedurze DK/H/2420/001-004/DC.</p> <p>Nie zatwierdzono</p>

Arypiprazol

3.0	30-04-2015	<p>W Części II Modułu SVIII, w celu zachowania zgodności z lekiem oryginalnym, jako istotne potencjalne ryzyka skategoryzowano tylko 5 zagadnień dotyczących bezpieczeństwa (Drgawki, Hiperglikemia/cukrzyca, Myśli/zachowania samobójcze, Niedociśnienie ortostatyczne, Dyslipidemia); resztę zaliczono do nieistotnych potencjalnych ryzyk.</p> <p>W punkcie VI.2.4 wymieniono tylko 5 istotnych potencjalnych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa (Drgawki, Hiperglikemia/cukrzyca, Myśli/zachowania samobójcze, Niedociśnienie ortostatyczne, Dyslipidemia). Usunięto pozostałe zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa niesklasyfikowane jako istotne.</p> <p>Dla mocy 5 mg dodano nowe zainteresowane państwo członkowskie (Cypr).</p>	Punkt VI.2.4 zaktualizowano w oparciu o Raport Oceniający z dnia 180 w procedurze DK/H/2420/001-004/DC
-----	------------	--	--