

VI.2 Wybrane aspekty Planu Zarządzania Ryzykiem przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Przegląd epidemiologii choroby

Schizofrenia u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą, występująca globalnie bez względu na płeć, rasę czy poziom cywilizacji. Szacuje się, że schorzeniem tym jest obecnie dotknięte 50 milionów ludzi na świecie (1% populacji), natomiast w Polsce liczbę chorych ocenia się na około pół miliona. Typowe objawy schizofrenii pojawiają się zwykle na początku trzeciej dekady życia, jednak pierwsze oznaki schorzenia często występują już w okresie młodzieńczym. U mężczyzn choroba pojawia się nieco wcześniej (17-30 lat) niż u kobiet (20-40 lat). Mimo wielu badań przyczyny schizofrenii wciąż nie są znane, lecz jako przypuszczalne źródło schorzenia sugeruje się, zakażenia np. wirusowe, mikrouszkodzenia mózgu, a także zaburzenia biochemiczne. Nie udokumentowano genetycznego podłoża schizofrenii, a czynniki środowiskowe mają duży wpływ na zachorowalność. Schizofrenia ma charakter epizodyczny – epizody psychiatryczne są poprzedzane okresami cofnięcia się objawów choroby (Mader 2004, Rajewska-Rager 2010, Rybakowski 1998).

Epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz nowe epizody maniakalne u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem

Najnowsze dane wskazują, że obecnie na świecie żyje około 30 milionów ludzi dotkniętych chorobą dwubiegunową. Ryzyko zachorowania w Europie waha się w okolicach 2%, z czego połowa dotyczy choroby dwubiegunowej typu I (Merikangas 2011, Pini 2005). Schorzenie to jest trudne do zdiagnozowania, bowiem w przypadku kiedy pacjent znajduje się w fazie depresyjnej choroby (objawiającej się m. in. przez obniżenie nastroju, obniżenie samooceny czy nawet w skrajnych przypadkach z wystąpieniem myśli samobójczych), często mylone jest z depresją. Faza maniakalna (objawiająca się m. in. przez zwiększenie energii, zmniejszenie potrzeby snu) jest z kolei błędnie diagnozowana jako ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi). Prawidłowe rozpoznanie samej choroby, a także jej fazy jest kluczowym aspektem w doborze odpowiedniej terapii i planowaniu dalszego leczenia (Goldberg 2001, Angst 2006).

Epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej

Dostępne dane sugerują, że zachorowalność na chorobę dwubiegunową jest porównywalna wśród dzieci i dorosłych. Szacuje się, że schorzenie to dotyczy około 1% populacji dziecięcej, jednak jego częstość w rzeczywistości jest trudna do sprecyzowania, z uwagi na brak ścisłych kryteriów diagnostycznych (Chang 2001, Lewinsohn 1995). Najnowsze badania wykazują, że u 27,7% pacjentów pierwsze objawy choroby dwubiegunowej występują jeszcze przed 13. rokiem życia, natomiast w wieku 13-18 lat u 37,6% (Perlis 2004). Choroba dwubiegunowa może być szczególnie trudna do rozpoznania u młodzieży, u której występuje epizod maniakalny schorzenia. Faza maniakalna mogąca objawiać się trudnym do rozróżnienia od naturalnego podwyższeniem nastroju jest dużo trudniejsza do rozpoznania niż faza depresyjna, kiedy chory jest smutny i przygnębiony. Prawidłowe rozpoznanie fazy choroby jest niezwykle ważne, ponieważ ma to ogromny wpływ na dobór odpowiedniego leczenia (Geller 1997, Rajewska-Rager 2009).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Schizofrenia u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

Przeprowadzone do dzisiaj badania sugerują, że w stosunku do innych typowych i atypowych leków antypsychotycznych stosowanych w schizofrenii, aripiprazol jest lepiej tolerowany przez pacjentów. Wyniki trzech krótkoterminowych badań (4 do 6 tygodni) z kontrolą placebo, w których udział wzięło 1228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że aripiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo. W trwającym 26 tygodni kontrolowanym badaniu z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że leczenie aripiprazolem powoduje zmniejszenie częstości nawrotów, 34% w grupie leczonych aripiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo. Naukowcy podkreślają jednak, że aby w pełni oszacować skuteczność oraz bezpieczeństwo aripiprazolu niezbędne są wyniki badań długoterminowych (Belgamwar 2011, Bhattacharjee 2008, Croxtall 2012, Doey 2012, El-Sayeh 2006, Khanna 2013, NICE 2011).

Epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz nowe epizody maniakalne u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem

Dane z piśmiennictwa dotyczące skuteczności aripiprazolu w leczeniu epizodów maniakalnych lub mieszanych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, jak i ich w zapobieganiu u pacjentów, którzy reagują na terapię ww. lekiem zdają się potwierdzać jego skuteczność (Fountoulakis 2009). W trakcie 3-tygodniowych badań z udziałem placebo (substancji obojętnej dla pacjenta), aripiprazol zastosowany jako jedyny lek w terapii, charakteryzował się znacznie większą liczbą pacjentów odpowiadających na leczenie, a także znacząco ograniczał objawy maniakalne choroby jednocześnie wykazując przy tym mniej skutków ubocznych niezależnie od zastosowanej dawki (Keck 2003, Keck 2009, Sachs 2006, Young 2009).

Epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej

Z uwagi na bardzo nieliczne dane dotyczące stosowania leków psychotropowych u pacjentów do lat 18, badań odnoszących się do przyjmowania aripiprazolu w tej grupie wiekowej jest równie niewiele. Dostępne informacje sugerują jednak, że terapia z użyciem ww. leku jest efektywna, a co więcej dobrze tolerowana. Ostatnie badania wskazują, że dawka 10 mg leku u pacjentów w wieku 10 - 17 lat ze zdiagnozowaną chorobą dwubiegunową typu I znacząco redukuje objawy choroby u 50% badanych, a dawka 30 mg aż u 56% (Barzman 2004, Biederman 2007, Werner 2008).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Brak danych dotyczących stosowania aripiprazolu w czasie ciąży.

Produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną aripiprazol są obecne na rynku od relatywnie krótkiego czasu. Naukowcy prowadzący badania w tym zakresie wielokrotnie podkreślają, że aby w pełni określić skuteczność ww. leków jak i ich bezpieczeństwo niezbędne są wyniki badań długoterminowych.

W kwietniu 2014 Europejska Agencja Leków opublikowała informację dotyczącą prawdopodobnego związku pomiędzy stosowaniem aripiprazolu z incydentami podwójnego widzenia. Częstość występowania tego zaburzenia oraz zależność ze stosowaniem leku nie są jednak obecnie dobrze

poznane dlatego dla podmiotu odpowiedzialnego referenta zostało wydane zalecenie dostarczenia dodatkowych danych (EMA Website).

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (z uwzględnieniem powodów, dla których zagrożenie jest uznawane za zidentyfikowane)
Zaburzenia pozapiramidowe włącznie z późnymi dyskinezami	Zaburzenia układu nerwowego należą do dość powszechnie występujących skutków ubocznych stosowania aripiprazolu. Wśród działań niepożądanych z tej grupy znajdują się m. in. zaburzenia pozapiramidowe czyli np. parkinsonizm polekowy (m.in. drżenie), niezbyt częsta dyskineza późna czy dystonia. Ponadto w populacji dziecięcej i jak wśród dorosłych raportowano również przypadki pobudzenia ruchowego (Pasquier de Franclieu 2009, Patel 2011, Sharma 2006).
Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)	Złośliwy zespół neuroleptyczny objawiający się m. in. gorączką, sztywnością mięśniową czy zaburzeniami równowagi jest często wiązany ze stosowaniem leków antypsychotycznych. Rzadkie przypadki tego powikłania zgłaszano również u pacjentów przyjmujących aripiprazol (Brunelle 2007, Croarkin 2008, Otsuka 2011, Srephichit 2006).
Interakcja z inhibitorami CYP2D6 (np. fluoksetyną, paroksetyną, chinidyną)	Jak wykazały badania, jednoczesne przyjmowanie 10 mg aripiprazolu i chinidyny (silnego inhibitora CYP2D6) w dawce 166 mg powoduje zwiększenie stężenia pierwszego z wymienionych leków o 112%, lecz zmniejsza stężenie jego aktywnej formy o 35%. Sugeruje się, że inne silne inhibitory CYP2D6 takie jak fluoksetyna czy paroksetyna, mogą mieć podobny efekt (Otsuka 2011). W przypadku jednoczesnego stosowania aripiprazolu z silnymi substancjami hamującymi aktywność CYP2D6 zalecane jest zmniejszenie jego dawki o połowę (Abilify SmPC).
Interakcja z aktywatorami CYP3A4 (np. karbamazepiną)	Jednoczesne przyjmowanie 30 mg aripiprazolu i karbamazepiny w dawce 200 mg powoduje zmniejszenie stężenia pierwszego z wymienionych leków oraz jego aktywnej formy o 70%. W przypadku stosowania aripiprazolu ze związkami chemicznymi powodującymi zwiększenie aktywności CYP3A4, zalecane jest podwojenie jego dawki (Citrome 2007, Otsuka 2011).
Interakcja z inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyną, ketokonazolem)	Jednoczesne przyjmowanie 15 mg aripiprazolu i ketokonazolu w dawce 200 mg powoduje zwiększenie stężenia pierwszego z wymienionych leków o 63% a jego aktywnej formy o 77%. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z produktem ARIPILEK, zakładane korzyści powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. Zalecane jest zmniejszenia dawki aripiprazolu o około połowę (Otsuka 2011).

Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo
Hiperglikemia, cukrzyca	Hiperglikemia była zgłaszana u pacjentów przyjmujących atypowe leki antypsychotyczne, włącznie z aripiprazolem, chociaż jak podkreślają specjaliści ryzyko jej wystąpienia jest znacznie mniejsze w porównaniu do innych atypowych leków antypsychotycznych (Abilify SmPC, Church 2005, Davies 2004, Dhamija 2008, Makhzoumi 2008, Reddymasu 2006, Vincent 2005). Pacjenci w trakcie terapii aripiprazolem powinni być stale monitorowani pod względem kontroli poziomu glukozy. U osób z podwyższonym ryzykiem cukrzycy należy regularnie badać jej poziom na czczo.
Drgawki	W czasie badań klinicznych zaobserwowano niezbyt częste napady drgawkowe, na które przede wszystkim mogą być narażeni pacjenci, u których wcześniej wystąpiły już podobne epizody oraz ci, u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów (Malik 2005).
Patologiczne uzależnienie od hazardu	Dla aripiprazolu zidentyfikowano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu, niezależnie od tego czy, pacjenci w przeszłości uprawiali hazard czy nie. U wielu z nich ww. działanie niepożądane ustępowało niedługo po odstawieniu leku, co może świadczyć o bezpośrednim związku między przyjmowaniem aripiprazolu i patologicznym hazardem (Cohen 2011, Smith 2011).
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	Działania niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym występujące po zastosowaniu aripiprazolu należą do rzadkości, jednak należy je mieć na uwadze. Osoby cierpiące na tego typu schorzenia oraz takie, u których występowały one w rodzinie, powinny stosować produkty lecznicze zawierające ww. substancję z dużą ostrożnością (Abilify SmPC). W czasie badań przeprowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek, zgłaszano m. in. przypadki nadciśnienia (Borras 2005, Yasui-Furukori 2013), zakrzepicy żyłnej (Skokou 2013), ortostatycznego spadku ciśnienia krwi, tachykardii, wydłużenia odstępu QT, arytmii (Suzuki 2010, Torgovnick 2008), zatrzymania akcji serca, torsades de pointes (Nelson 2013) czy bradykardii (Snarr 2010). Należy jednak zaznaczyć, że aripiprazol jest uważany przez specjalistów jako produkt najbezpieczniejszy w swojej klasie, co potwierdzają również wyniki badań długoterminowych (Carson 2002, Chung 2011, Petrias 2002, Torgovnick 2008).
Zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z demencją	Jak pokazują wyniki badań, terapia z udziałem atypowych leków antypsychotycznych (w tym aripiprazolu) może powodować nawet dwukrotny wzrost śmiertelności w populacji ludzi starszych z demencją. Jest to związane z faktem, iż pacjenci ci są często obarczeni dodatkowymi schorzeniami wymagającymi przyjmowania leków, które mogą wejść w interakcję z aripiprazolem. Dodatkowym zagrożeniem jest też sam wiek chorych (Kohen 2010,

Zagrożenie	Co wiadomo
	Kuehn 2005). Zwiększona śmiertelność w tej grupie pacjentów jest najczęściej związana z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc) (Abilify Website).
Dysfagia	Dysfagia jest rzadkim i poważnym skutkiem ubocznym związanym z przyjmowaniem aripiprazolu. Występuje w przypadku wysokich dawek leku (>30 mg). Najczęściej dotyczy osób starszych, a zwłaszcza tych z zaawansowaną chorobą Alzheimera, u których może doprowadzić do zachłystowego zapalenia płuc i w efekcie śmierci (Abilify Website, Lin 2012).
Samobójstwo	Myśli samobójcze i niecodzienne zmiany w zachowaniu mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi niezależnie od tego czy stosują leki antydepresyjne czy też nie. Występowanie zachowań samobójczych jest znanym ryzykiem dla chorób psychicznych oraz zaburzeń nastroju i w niektórych przypadkach było zgłaszane wkrótce po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpyschotycznego. W grupie ryzyka znajdują się przede wszystkim dzieci, młodzież, a także dorośli do lat 24. Mniejsze prawdopodobieństwo odnotowano za to w grupie wiekowej powyżej 65. roku życia (Bridge 2007, FDA 2007a, FDA 2007b FDA News 2007, Otsuka 2011). Przypadki samobójstw opisano również w czasie terapii aripiprazolem, jednak były one rzadkością (Holzer 2006, Scholten 2005).
Hipotonia ortostatyczna	Badania potwierdzają możliwość wystąpienia ortostatycznego spadku ciśnienia krwi oraz omdleń po zastosowaniu aripiprazolu (Torgovnick 2008). Osoby ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi oraz takie, które posiadają dodatkowe czynniki ryzyka zwiększające możliwość wystąpienia niedociśnienia, powinny stosować produkty lecznicze zawierające aripiprazol z dużą ostrożnością (Abilify Website).
Zespół serotoninowy	U pacjentów przyjmujących aripiprazol wystąpiły przypadki zespołu serotoninowego (reakcji, która może powodować uczucia wielkiej radości, senność, niezgrabność, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni). Zespół serotoninowy może wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków zwiększających wydzielanie serotoniny lub leków, o których wiadomo, że zwiększają stężenia aripiprazolu (Abilify SmPC).
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Po zastosowaniu leków przeciwpyschotycznych obserwowano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (do objawów należą obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg; skrzepy mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpyschotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka tej choroby, należy je zidentyfikować przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia

Zagrożenie	Co wiadomo
	produktem leczniczym ARIPILEK i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.
Leukopenia, neutropenia, trombocytopenia	Zaburzenia krwi, takie jak leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, były zgłaszane bardzo rzadko po wprowadzeniu aripiprazolu do obrotu. Częstość występowania tych działań jest nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).
Reakcje alergiczne, (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy w tym obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka)	Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, po zastosowaniu ARIPILEKU, mogą wystąpić reakcje alergiczne, (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka) oraz reakcje alergiczne na światło.

Brakujące informacje

Zagrożenie	Co wiadomo
Zaburzenia oczu (diplopia)	W kwietniu 2014 Europejska Agencja Leków opublikowała rekomendację dla podmiotu odpowiedzialnego produktu referencyjnego dotyczącą dostarczenia dodatkowych danych na temat związku pomiędzy stosowaniem aripiprazolu z incydentami podwójnego widzenia. Częstość występowania tego zaburzenia oraz zależność ze stosowaniem leku nie są jednak obecnie dobrze poznane (EMA Website).
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Zagrożenie dla człowieka związane z przyjmowaniem aripiprazolu w czasie ciąży nie jest znane, ze względu na brak wystarczających danych.

VI.2.5 Podsumowanie środków zmniejszających ryzyko

Wszystkie produkty lecznicze posiadają Charakterystykę Produktu Leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom oraz innym przedstawicielom zawodów medycznych informacji o tym jak stosować produkt leczniczy, jakie są ryzyka związane z jego stosowaniem oraz zalecenia dotyczące zmniejszania tych ryzyk.

Produkt leczniczy ARIPILEK, 30 mg, tabletki nie posiada dodatkowych środków zmniejszających ryzyko wynikających ze stosowania produktu, jako, że środki rutynowe są wystarczające.

VI.2.6 Zaplanowany Porejestacyjny Plan Rozwoju

Nie dotyczy, dlatego że nie stwierdzono konieczności przeprowadzenia porejestacyjnych badań rozwojowych dla produktu leczniczego ARIPILEK, 30 mg, tabletki.

VI.2.7 Podsumowanie zmian Planu Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu

Nie dotyczy. Niniejszy Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) jest pierwszym Planem Zarządzania Ryzykiem przygotowanym dla produktu leczniczego ARIPILEK, 30 mg, tabletki.