

VI.2. PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA PRODUKTU LECZNICZEGO ARIPIPRAZOLE MEDICAL VALLEY (ARIPIPRAZOLUM) PRZEZNACZONE DO PUBLICZNEJ WIADOMOŚCI

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Schizofrenia zwykle występuje u osób w przedziale wieku od 15 do 45 lat i obejmuje objawy pozytywne takie jak, urojenia, omamy i nieuporządkowane myśli, a także objawy negatywne, jak zamknięcie się w sobie i brak motywacji, zaburzenia podstawowych funkcji poznawczych, jak pamięć robocza (Grady i wsp., 2003). Częstość występowania tego schorzenia w skali roku wynosi około 15 przypadków na 100 000, wskaźnik występowania wynosi około 4,5 w populacji wynoszącej 1000 osób, a ryzyko wystąpienia choroby w okresie życia wynosi 0,7% (Tendon i wsp., 2008).

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe (BP, ang. *Bipolar Disorder*) jest przewlekłym, wielostopniowym zaburzeniem nastroju. Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I (BP-I) charakteryzuje się wystąpieniem co najmniej jednego epizodu maniakalnego z okresami dużej depresji. Główne objawy występujące u dzieci i młodzieży to osłabiona zdolność koncentracji, niewielka potrzeba snu, zła kontrola emocji, lekkomyślne zachowania i brak samokontroli, euforia/znacznie podniesiony nastrój, pompatyczność i drażliwość (Uttley i wsp., 2013). Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I oraz II występują u około 2% populacji na świecie, a podprogowe postaci tej choroby występują u kolejnych 2% populacji (Geddes i wsp., 2013). W przypadku zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, skumulowana częstość występowania w okresie życia wynosi 0,6%, a w okresie dwunastu miesięcy wynosi 0,4% (Merikangas i wsp., 2011). U około połowy przypadków zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz podprogowej choroby dwubiegunowej początek objawów występuje przed 25 rokiem życia, średnia wieku w momencie wystąpienia początku choroby wynosiła 18,4 (0,7) lat (Merikangas i wsp., 2011).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Dorośli:

Schizofrenia:

Skuteczność aripiprazolu wykazano w trzech krótkoterminowych badaniach (trwających cztery i sześć tygodni), w których udział wzięło 1228 pacjentów. U pacjentów otrzymujących aripiprazol (10 mg, 15 mg, 20 mg lub 30 mg) obserwowano istotnie większą poprawę w zakresie objawów schizofrenii niż u pacjentów, którzy otrzymywali placebo. W trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że lek był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów ze stabilną przewlekłą schizofrenią. W trwającym 52-tygodnie badaniu z udziałem pacjentów z ostrym nawrotem schizofrenii, odsetek osób odpowiadających na leczenie był podobny w grupie otrzymującej aripiprazol i haloperydol (73% wobec 77%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydołem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako wtórne mierniki skuteczności, wskazują na istotną przewagę nad haloperydołem.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I:

Skuteczność aripiprazolu podawanego w monoterapii u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wykazano w czterech badaniach klinicznych (dwa badania trwające 3-tygodnie i dwa badania trwające 12-tygodni) z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywne leczenie. Aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu objawom manii w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z litem lub haloperydołem. Dodatkowo, zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

Zarówno w monoterapii (26-tygodniowe kontrolowane placebo badanie, które przedłużono o 74 tygodnie), jak również w leczeniu wspomagającym z litem lub walproinianem (52-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie) aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotom manii, ale nie wykazał przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotom depresji.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży

Wyniki 6-tygodniowego kontrolowanego placebo badania klinicznego, z udziałem 302 nastoletnich pacjentów chorych na schizofrenię (13-17 lat), wykazały, że aripiprazol powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo. W analizie cząstkowej (15-17 lat) utrzymywanie działania obserwowano w 26-tygodniowym otwartym badaniu rozszerzonym.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u dzieci i młodzieży

W 30-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, z udziałem 296 dzieci i młodzieży (10-17 lat) z chorobą afektywną dwubiegunową typu I oraz współistniejącym zespołem ADHD u 139 pacjentów, aripiprazol wykazał przewagę w stosunku do placebo w odniesieniu do poprawy objawów w grupie osób ze współistniejącym zespołem ADHD (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), w porównaniu do pacjentów bez ADHD, gdzie nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo.

Aripiprazol badano także w długoterminowym badaniu podtrzymującym pacjentów z ustaloną odpowiedzią na leczenie aripiprazolem (13 – 26 tygodni), w którym pacjenci kontynuowali leczenie aripiprazolem lub też otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynnik ryzyka nawrotu w ciągu 16 tygodni (aripiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie).

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

W leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku 15 lat i starszych produkt jest skuteczny w przedziale dawek 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dla dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż u niektórych pacjentów większa dawka może być korzystna.

Czas trwania leczenia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej nie może być dłuższy niż 12 tygodni, a dawki większe niż 10 mg na dobę można stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach oraz pod ścisłą kontrolą kliniczną (ze względu na znacząco większą częstość występowania istotnych działań niepożądanych bez większej skuteczności leczenia).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w leczeniu schizofrenii lub epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

VI.2.4 Podsumowanie zidentyfikowanych i potencjalnych rodzajów ryzyka

Istotne zidentyfikowane ryzyko

RYZYKO	ZIDENTYFIKOWANE	METODY ZAPOBIEGANIA
Zaburzenia ruchowe, w tym mimowolne, powtarzające się ruchy ciała, o powolnym lub opóźnionym początku	Zablokowanie receptorów dopaminergicznych jąder podstawowych przez antagonistów dopaminy (np. haloperydol, olanzapina, aripiprazol itd.) może	Przyjmowanie leku z ostrożnością zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla

<p>(Zespół pozapiramidowy, w tym późne dyskinezy)</p>	<p>wywoływać objawy podobne do zespołu Parkinsona, takie jak powolne ruchy, drżenie, pobudzenie psychomotoryczne itd. Te zaburzenia neurologiczne występują najczęściej w wyniku długotrwałego leczenia lub przyjmowania dużych dawek leków przeciwpsychotycznych. W przypadku arypirazolu, w badaniach klinicznych trwających rok lub krócej, zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez, wymagające interwencji (powtarzające się ruchy ciała o powolnym lub opóźnionym początku). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży obserwowano akatyzję (zespół charakteryzujący się niemożnością pozostania w bezruchu) oraz parkinsonizm.</p>	<p>pacjenta. Jeśli u pacjenta leczonego arypirazolem wystąpią takie objawy lub inne zaburzenia ruchowe, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku i uważnie obserwować pacjenta (a także, jeśli konieczne, rozważyć przerwanie leczenia).</p>
<p>Reakcja na leki neuroleptyczne powodująca powstawanie zespołu objawów takich jak gorączka, sztywność mięśni, szybsze oddychanie, nasilone pocenie się, nadmierne wydzielanie śliny, ograniczenie świadomości, nagła zmiana ciśnienia tętniczego krwi i częstości pracy serca</p> <p>Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i>, NMS)</p>	<p>Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i>, NMS) jest niezbyt częstym ale potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. Nagłe i znaczne zmniejszenie aktywności dopaminergicznej, wtórne do blokady dopaminergicznej wywołanej neuroleptykami, jest uważane za kluczowy mechanizm wyzwalający objawy. Praktycznie wszystkie neuroleptyki, w tym atypowe neuroleptyki, mogą wywołać złośliwy zespół neuroleptyczny, a jego częstość występowania u hospitalizowanych pacjentów otrzymujących neuroleptyki wynosi od 0,2% do 3,23%. Złośliwy zespół neuroleptyczny w pacjentów leczonych arypirazolem występuje rzadko. Jeśli u pacjenta podczas leczenia arypirazolem wystąpią objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny lub wystąpi gorączka o niewyjaśnionej etiologii bez innych objawów klinicznych złośliwego zespołu</p>	<p>Przyjmowanie leku z ostrożnością zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta. Jeśli u pacjenta leczonego arypirazolem wystąpią objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy przerwać podawanie arypirazolu.</p>

	neuroleptycznego, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.	
--	--	--

Istotne potencjalne ryzyko

RYZYKO	ZNANE INFORMACJE (w tym powód, dla którego fakt jest uznawany za potencjalne ryzyko)
Drgawki	Drgawki są wywoływane przez nagłą, nieprawidłową czynność elektryczną mózgu. Może dojść do uogólnionych drgawek lub mogą wystąpić tylko łagodne objawy (np. pacjent czuje się zdezorientowany lub jest zagubiony). W większości przypadków te zaburzenia trwają krótko (kilka sekund lub minut) i ustępują samoistnie. U około 10% populacji drgawki mogą wystąpić w okresie życia. Większość tych epizodów drgawek bezpośrednio powiązana z nagłym, czynnym dopływem impulsów do ośrodkowego układu nerwowego i często jest określana jako nagłe objawowe drgawki. Ten rodzaj drgawek stanowi około 40% wszystkich rodzajów drgawek i występuje z częstością od 29 do 39 na 100 000 osobolet. Nagłe, objawowe drgawki mogą być wywołane wieloma lekami, np. lekami przeciwdepresyjnymi, lidokainą, a także wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi. W związku z tym, aripiprazol, który jest atypowym lekiem przeciw psychotycznym, należy stosować z ostrożnością u pacjentów u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.
Hiperglikemia/cukrzyca	U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycy) ani nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby

	<p>na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjentów leczonych jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, włącznie z aripiprazolem, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy należy regularnie monitorować pod kątem pogorszenia kontroli glikemii.</p>
Zachowania samobójcze	<p>Występowanie zachowań samobójczych jest związane z chorobami psychicznymi oraz zaburzeniami nastroju i w niektórych przypadkach było zgłaszane wkrótce po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia aripiprazolem. Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem. Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, iż u młodych dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, ryzyko zachowań samobójczych nie jest większe w przypadku leczenia aripiprazolem w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych. Dane dotyczące dzieci i młodzieży są niewystarczające, aby ocenić ryzyko u młodszych pacjentów (w wieku poniżej 18 lat), niemniej jednak istnieją dowody wskazujące, że ryzyko próby samobójczej, utrzymuje się po upływie pierwszych 4 tygodni leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem.</p>
Niedociśnienie ortostatyczne (zawroty głowy)	<p>Wiele leków przeciwpsychotycznych może powodować hipotonię ortostatyczną, potocznie nazywaną zawrotami głowy, spowodowaną przejściowym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi po nagłej zmianie pozycji z siedzącej na stojącą. To działanie niepożądane może utrudniać proces określenia dawki niezbędnej do kontrolowania objawów psychotycznych. Ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej związanej z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi jest zwiększone u pacjentów z zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami równowagi wodnej oraz leczonych jednocześnie lekami wpływającymi na napięcie hemodynamiczne.</p>
Dyslipidemia	<p>Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi może być związane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń lipidowych. Możliwe przyczyny deregulacji lipidowej obejmują zwiększenie</p>

	<p>masy ciała, zmianę diety i nietolerancję glukozy. W przypadku zyprazydonu, rysperydonu i arypiprazolu ryzyko hiperlipidemii wydaje się być względnie małe w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Porównania pomiędzy arypiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych nie wykazały medycznie istotnych różnic.</p>
--	---

Brakujące informacje

RYZIKO	ZNANE INFORMACJE
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią	<p>Brak odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu leku na płód. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, ten lek nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. U noworodków matek, które były leczone lekami przeciwpsychotycznymi w trzecim trymestrze ciąży (w tym arypiprazolem, obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym, noworodki powinny być uważnie monitorowane. Arypiprazol przenika do ludzkiego mleka. Pacjentki przyjmujące arypiprazol nie powinny karmić dziecka piersią.</p>
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży	<p>Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są niewystarczające, tak więc arypiprazol nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenia w wieku poniżej 15 lat lub w leczeniu manii występującej w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku poniżej 13 lat. W tym wskazaniu czas trwania leczenia nie powinien być dłuższy niż 12 tygodni, a dawki większe niż 10 mg na dobę można stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach oraz pod ścisłą kontrolą kliniczną, ze względu na znacząco większą częstość występowania istotnych działań niepożądanych</p>

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Charakterystyka produktu leczniczego Aripiprazole Medical Valley, która zawiera najważniejsze informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Aripiprazole Medical Valley powinien być stosowany, ryzyka związane z przyjmowaniem leku i zalecenia mające na celu ich ograniczenie, a także skrócona wersja charakterystyki pod postacią ulotki dla pacjenta, są dostępne na stronach internetowych władz rejestracyjnych, a także jako załącznik II do tego Planu zarządzania ryzykiem.

Arypiprazol ma określone specjalne warunki oraz ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, w związku z tym konieczne są dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Obecnie nie są planowane żadne badania po dopuszczeniu produktu leczniczego do stosowania. Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy. Jest to pierwsza wersja Planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Aripiprazole Medical Valley.