

6.2 Innehåll i sammanfattning för allmänheten – Abilify

6.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi

Bipolär sjukdom typ I

Den rapporterade prevalensen för bipolär sjukdom typ I varierar på grund av lokala variationer i psykiatrisk praxis, skiftande kriterier för vad som definierar en viss bipolär sjukdom och beroende på de olika sätt på vilka bipolär sjukdom typ I manifesterar sig vid en viss tid (kronisk eller recidiverande). Beroende på geografisk region och diagnostiska kriterier kan därför uppskattningsvis 1 % till 6 % av den vuxna befolkningen ha en bipolär sjukdom. Som en konsekvens av utmaningarna och läkarnas varierande åsikter om diagnosen av bipolär mani hos barn är diagnosen inom pediatriken av bipolär sjukdom typ I/mani, särskilt före tonårstiden, komplicerad och fortfarande kontroversiell. Därför varierar den rapporterade incidensen av bipolär mani hos barn och ungdom starkt och är fortfarande osäker. Internationellt varierar uppskattningarna från <1 % till 2 % och ända upp till 27 %.

Bipolär sjukdom förekommer lika ofta hos män och kvinnor. Före tonåren verkar emellertid frekvensen vara högre hos pojkar än hos flickor. Familjeanamnes på bipolär sjukdom är den största riskfaktorn för utveckling av bipolär mani. Om än varierande tycks debutåldern vara lägre hos manliga patienter än hos kvinnliga. Incidensen för mani har sitt maximum i tidig vuxenålder, men tillståndet kan utvecklas tidigare och även senare under vuxenåldern. Tidig debut av bipolär sjukdom är förenad med ett svårare sjukdomsförlopp. Dessutom kan mer än 50 % av patienterna uppvisa ett aggressivt beteende under sin första episod av bipolär mani.

Suicid och komorbiditet utgör betydande hälsorisker för bipolära patienter och bidrar till den stora mortaliteten hos individer med bipolär sjukdom. Risken för suicid rapporteras vara cirka 15 till 22 gånger större för patienter med bipolär sjukdom än för populationen i allmänhet.

Schizofreni

Schizofreni uppträder med relativt låg frekvens och förekommer hos <1 % av befolkningen, men det finns en stor internationell variation i incidensen av denna psykiatriska sjukdom. Incidensen uppvisar betydande variation med avseende på kön, ålder, etnisk grupp och geografiskt område. Internationella uppskattningar är starkt varierande från 7,7 till 43/100 000/år, med en medianuppskattning på 15,2/100 000/år.

Schizofreni är cirka 4 gånger vanligare hos män än hos kvinnor, och i de fall där sjukdomsutvecklingen betraktas som sporadisk sker debuten typiskt vid tidigare ålder hos män (medeldebutålder strax efter 20 års ålder) än hos kvinnor (medeldebutålder mellan 25 och 30 år). I de fall där patienterna har en förstagrads släkting med sjukdomen (där det alltså finns en ärftlig disposition för att utveckla schizofreni) har de båda könen däremot ungefär samma debutålder. Prognosen för schizofreni verkar vara sämre för fallen med tidig debut.

Familjeanamnes är en väletablerad riskfaktor för schizofreni. Dessutom är tillhörighet till en etnisk minoritet förenad med en 2 till 5 gånger högre incidens av schizofreni, vilket delvis kan bero på psykosociala faktorer, såsom lågt socioekonomiskt status, social marginalisering eller motgångar, diskriminering och stress i samband med integrering i en annorlunda kultur.

Man har bedömt att schizofreni globalt sett reducerar den förväntade livslängden med i genomsnitt 10 år. Orsakerna till den observerade högre dödligheten antas bero på den mentala sjukdomen i sig liksom på en ohälsosam livsstil hos schizofrena patienter (dålig kost, rökning, alkohol- eller annat drogmissbruk). Suicidrisken bedöms vara cirka 9 gånger större för schizofrena patienter än för befolkningen i allmänhet, och självmord är den viktigaste enskilda orsaken till ökad dödlighet vid schizofreni. Suicid är signifikant mer frekvent hos män än hos kvinnor och är vanligast under året efter schizofrenidiagnosen. Förtidig död hos patienter med schizofreni beror också på olika psykiatriska och internmedicinska komorbiditetstillstånd som förekommer i denna grupp.

Egentlig depression

Egentlig depression (MDD) är en relativt vanlig psykisk störning, även om de uppskattade förekomstfrekvenserna varierar mycket. Den högsta nivån av depressioner har rapporterats för sydamerikanska länder. USA och Västeuropa har medelhöga nivåer, medan de lägsta nivåerna har rapporterats för länder i Asien. Det har uppskattats att ungefär 20 % av människorna kommer att drabbas av egentlig depression under sin livstid. MDD förekommer ungefär dubbelt så ofta hos kvinnor som hos män. Dessutom upplever kvinnor ofta mycket allvarligare sjukdomssymtom än män. Egentlig depression inom familjen är en riskfaktor för att utveckla tillståndet och ligger bakom uppskattningsvis 30–40 % av fallen. Familjeanamnes är även förknippad med sjukdomsdebut i lägre åldrar.

MDD är ett syndrom med en hög grad av återfall, där upp till 70 % respektive 80 % av ungdomar och vuxna, som genomlever en episod av egentlig depression, drabbas av minst ett återfall inom de påföljande åren. Dessutom ökar sannolikheten för återfall både med den första episodens svårighetsgrad och med lägre debutålder. Tidigt debuterande depression är förknippad med högre grad av funktionsnedsättning, större belastning av både medicinsk och psykiatrisk komorbiditet, samt högre frekvens av självmordsrelaterade händelser, än depression som debuterar i högre ålder.

Uppskattningsvis 29–46 % av de deprimerade patienterna svarar inte helt på antidepressiv behandling. Behandlingsresistenta depressioner brukar förekomma hos patienter som är äldre, har allvarligare och/eller kronisk sjukdom eller hos dem som lider av någon samtidig psykiatrisk eller allmänmedicinsk åkomma.

Kronisk kroppssjukdom, rökning, alkoholmissbruk, självmord och olyckor förknippas vanligen med depression, liksom med ökat dödlighet. Dödligheten, i synnerhet av onaturliga orsaker, är högre för personer med MDD än för befolkningen i allmänhet.

Autistisk störning

Autismspektrumstörningar (ASD) innefattar tre diagnoser: autistisk störning, Aspergers syndrom samt genomgripande störningar i utvecklingen utan närmare specifikation (PDD-NOS).

Förekomsten av autism och ASD varierar kraftigt i internationella rapporter och ligger mellan <1 och 72 per 10 000 personer för autistisk störning, och mellan 3 och 270 per 10 000 personer för ASD. Utifrån aktuella data har den genomsnittliga förekomsten uppskattats till 20 per 10 000 personer för autistisk störning och 60–70 per 10 000 personer för ASD. Autismspektrumstörningar har konsekvent rapporterats ha en mycket högre förekomstfrekvens hos män än hos kvinnor. De senaste årtiondena har det funnits en märkbart ökad förekomst av autism/ASD. Medan skälen till denna synbara ökning är oklara, tros orsaken huvudsakligen vara en större medvetenhet om tillståndet, liksom förändrade metoder och kriterier för klinisk diagnos, även om det inte är uteslutet

att det finns en etiologisk grundorsak som delvis kan förklara ökningen.

Den observerade funktionsnedsättningen vid autism/ASD beror inte bara på själva störningen utan även på de komorbida tillstånd som ofta drabbar autistiska barn (t.ex. ADHD, ångesttillstånd, tvångssyndrom, trotsyndrom och depression). Mortalitetsrisken för autistiska individer är ungefär 2–5,6 gånger den förväntade för befolkningen i allmänhet.

6.2.2 Sammanfattning av behandlingsnytta

Aripiprazol tillhör den grupp av läkemedel som kallas antipsykotika. Det används för behandling av vuxna och av ungdomar från och med 15 års ålder, som lider av en sjukdom kännetecknad av symptom som innebär att de hör, ser eller känner sådant som inte finns eller att de uppvisar misstänksamhet, felaktiga uppfattningar, osammanhängande tal samt en flackhet i beteenden och känslor. Individer med detta tillstånd kan också känna sig deprimerade, skuldtyngda, ångestfyllda eller spända.

Aripiprazol används för behandling av vuxna och av ungdomar från och med 13 års ålder, som lider av ett tillstånd med symptom som en känsla av att vara "hög", att ha överdrivet mycket energi, att ha mycket mindre sömnbehov än vanligt, att tala väldigt snabbt med ett flöde av idéer och uppslag och ibland en uttalad irritabilitet. Hos vuxna förhindrar aripiprazol också detta tillstånd från att återkomma hos patienter som tidigare har svarat på behandling med preparatet.

6.2.3 Okända faktorer med relation till behandlingsnyttan

Aripiprazol är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna samt hos samt hos ungdomar som är 15 år eller äldre.

Aripiprazol är indicerat för behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I och för att förebygga en ny manisk episod hos vuxna som haft företrädesvis maniska episoder och hos vilka de maniska episoderna svarat på behandling med aripiprazol.

Aripiprazol är indicerat för behandling i upp till 12 veckor av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom typ 1 hos ungdomar som är 13 år eller äldre.

Aripiprazol är också indicerat som tilläggsbehandling vid MDD hos vuxna (endast i USA).

Aripiprazol, injektionsvätska, är indicerad för snabb kontroll av agitation och stört beteende hos vuxna patienter med schizofreni eller vuxna patienter med maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I, när peroral behandling inte är lämplig. Behandling med aripiprazol, injektionsvätska, bör avslutas så snart som det bedöms kliniskt lämpligt och behandling med peroralt aripiprazol inledas.

Vid dessa indikationer har aripiprazol studerats hos ett brett spektrum av patienter av olika etnisk tillhörighet, kön och ålder.

Flera av de kliniska prövningarna genomfördes i populationer med vidare indikationer än de som anges ovan. Begränsningarna för prövningarna var bland annat följande.

Barn

- Schizofreni: aripiprazol rekommenderas inte för behandling av schizofreni hos patienter <15 års ålder på grund av otillräckliga data om säkerhet och effektivitet för dessa patienter.

- Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar: Yngre patienter löper en ökad risk att drabbas av biverkningar i samband med aripiprazol. Detta rekommenderas därför inte för behandling av patienter <13 års ålder.

Äldre patienter

- Effekt av aripiprazol i behandlingen av schizofreni och bipolär sjukdom typ I hos patienter från och med 65 års ålder har inte konstaterats.
- För patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion är tillgängliga data otillräckliga för att fastslå rekommendationer. För dessa patienter bör doseringen ske med försiktighet.

6.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

6.2.4.1 Viktiga kända risker

Tabell 6.2.4.1-1: Viktiga kända risker		
Risk	Vad är känt?	Kan förebyggas?
Ofrivilliga, oregelbundna muskelrörelser, särskilt i ansiktet (extrapyramidala symptom [EPS], inklusive tardiv dyskinesi)	Extrapyramidala symptom är i kliniska prövningar en vanlig oönskad effekt (frekvens: $\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos vuxna som behandlas med aripiprazol och en vanligare oönskad effekt (frekvens: 18,4 %) hos ungdomar från och med 13 års ålder. Tardiv dyskinesi: i kliniska prövningar av 1 års eller kortare duration förekom ovanliga rapporter om behandlingsutlöst dyskinesi under behandling med aripiprazol. Andra EPS: i pediatrika kliniska prövningar av aripiprazol observerades akatisi och parkinsonism.	Ja, genom att minska aripiprazoldosen och lägga till antikolinerga läkemedel. Om tecken och symptom uppträder hos en patient som behandlas med aripiprazol, kan dosminskning eller utsättning övervägas.
Hög feber, muskelstelhet, konfusion, svettning, förändringar i puls, hjärtfrekvens och blodtryck (malignt neuroleptikasyndrom [NMS]).	NMS är ett potentiellt dödligt symptomkomplex i samband med antipsykotikabehandling. Från kliniska prövningar har rapporterats sällsynta fall av NMS under behandling med aripiprazol. Kliniska manifestationer av NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändrat psykiskt status och tecken på autonom instabilitet (oregelbundenheter i puls eller blodtryck, takykardi, svettning och kardiell dysrytmi). Ytterligare tecken kan vara förhöjt kreatinfosfokinase (CPK), myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Förhöjt CPK och rabdomyolys har emellertid även rapporterats utan att nödvändigtvis vara relaterat till NMS.	Ja, genom att vara uppmärksam på tidiga symptom. Om en patient utvecklar tecken och symptom som tyder på NMS eller uppvisar oförklarad hög feber utan ytterligare kliniska manifestationer av NMS, måste alla antipsykotiska läkemedel, inklusive aripiprazol, sättas ut.

6.2.4.2 Viktiga potentiella risker

Tabell 6.2.4.2-1: Viktiga potentiella risker	
Risk	Vad är känt?
Konvulsioner (kramper)	I kliniska prövningar har sällsynta fall av kramper rapporterats under behandling med aripiprazol. Därför skall aripiprazol användas med försiktighet i behandlingen av patienter med anamnes på krampsjukdom eller krampassocierade tillstånd.

Högt blodsocker (hyperglykemi/diabetes)	Hyperglykemi, i vissa fall extrem och förenad med ketoacidosis eller hyperosmolärt koma eller död, har rapporterats hos patienter behandlade med atypiska antipsykotiska medel, bland dem aripiprazol. Riskfaktorer som kan predisponera för allvarliga komplikationer är bland annat fetma och familjeanamnes på diabetes. I kliniska prövningar av aripiprazol sågs inga signifikanta skillnader i incidensen av hyperglykemirelaterade biverkningar (inklusive diabetes) eller avvikande glykemiska laboratorievärden jämfört med placebo. Exakta riskbedömningar för hyperglykemirelaterade biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol och andra atypiska antipsykotika är ej tillgängliga för direkta jämförelser. Patienter behandlade med antipsykotika, inklusive aripiprazol, bör observeras för tecken och symptom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet), och patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för diabetes mellitus bör regelbundet kontrolleras med avseende på försämrad blodsockerkontroll.
Suicidrelaterade händelser	Förekomst av suicidalt beteende har samband med psykos och affektiva sjukdomar och har i vissa fall rapporterats tidigt efter insättning av eller byte till antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol. Högriskpatienter bör noggrant övervakas under psykosbehandling. Resultaten av en epidemiologisk studie tyder på att risken för suicidbenägenhet hos patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom inte är ökad för aripiprazol jämfört med andra antipsykotika.
Yrsel eller svimning vid alltför snabb uppresning från sittande eller liggande ställning (ortostatisk hypotension)	Ortostatisk hypotension är en ovanlig biverkning (frekvens: $\geq 1/1000$ till $< 1/100$) hos vuxna behandlade med aripiprazol och en vanlig biverkning (frekvens $\geq 1/100$ $< 1/10$) hos ungdomar från och med 15 års ålder, som behandlas med aripiprazol i kliniska prövningar. Antipsykotiska läkemedel, inklusive aripiprazol, kan öka effekten av läkemedel som används för att sänka blodtrycket. Tala om för din läkare om du tar blodtrycksmediciner.
Onormal mängd lipider i blodet (dyslipidemi)	I en poolad analys av lipidparametrar från placebokontrollerade kliniska prövningar på vuxna har aripiprazol inte visats framkalla kliniskt relevanta förändringar i halterna av total kolesterol, triglycerider, HDL och LDL. Oönskade förändringar i lipiderna har observerats hos patienter som behandlats med atypiska antipsykotika.

6.2.4.3 Saknad information

Tabell 6.2.4.3-1: Saknad information	
Risk	Vad är känt?
Användning under graviditet och amning	Det finns inga adekvata och välkontrollerade prövningar av aripiprazol hos gravida kvinnor. Medfödda missbildningar har rapporterats; något orsakssamband med aripiprazol kunde dock ej fastställas. Djurstudier kunde inte utesluta en potentiell utvecklingstoxicitet. Patienter bör uppmanas att kontakta sin läkare om de blir gravida eller avser att bli gravida under behandling med aripiprazol. På grund av otillräcklig information om säkerheten för människa och oro framkallad av reproduktionsstudier på djur bör aripiprazol inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan klart rättfärdigar den potentiella risken för fostret. Nyfödda som exponerats för antipsykotika, inklusive aripiprazol, under graviditetens tredje trimester löper risk för biverkningar, bland annat extrapyramidala symptom och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter förlossningen. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd och ätproblem. Därför bör nyfödda noggrant övervakas. Aripiprazol utsöndras i bröstmjölken hos människa. Kvinnor rekommenderas att inte amma om de tar aripiprazol.

Användning inom pediatriken	Aripiprazol är indicerat för behandling av schizofreni hos ungdomar från och med 15 års ålder och rekommenderas inte för användning på schizofrenipatienter <15 års ålder på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt. Aripiprazol är indicerat för behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från och med 13 års ålder och rekommenderas inte för patienter med bipolär sjukdom typ I <13 års ålder på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.
-----------------------------	--

6.2.5 Sammanfattning av ytterligare riskminimeringsåtgärder utifrån säkerhetsproblem

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller följande risker: EPS, viktuppgång och biverkningar relaterade till somnolens och trötthet.

Tabell 6.2.5-1:	Ofrivilliga, oregelbundna muskelrörelser, särskilt i ansiktet (extrapyramidala symtom)/viktuppgång/biverkningar relaterade till somnolens och trötthet
Riskminimeringsåtgärd(er)	
Mål och förklaring	
Att få patienter och vårdpersonal att förstå riskerna för EPS, viktuppgång och biverkningar relaterade till somnolens/trötthet och de förfaranden som krävs för lämplig hantering av dessa risker, så att deras förekomst och svårighetsgrad minimeras.	

6.2.6 Planerad utvecklingsplan för tiden efter godkännande

Tabell 6.2.6-1: Förteckning över studier i utvecklingsplan för tiden efter godkännande				
Studie/aktivitet (inklusive studiens nummer)	Mål	Säkerhetsproblem/studerat effektivitetsproblem	Status	Planerat datum för framläggande av (preliminära och) slutgiltiga resultat
En säkerhetsstudie för tiden efter godkännande för att bedöma effektiviteten i utbildningsprogrammet för bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från och med 13 år och starkt rekommendera säkerhetsövervakning i pågående utvärdering av EPS, viktuppgång och biverkningar relaterade till somnolens/trötthet.	Att bedöma effektiviteten i utbildningsprogrammet (t ex om utbildningsmaterialet effektivt kommunicerar och förstärker de centrala säkerhetsbudskapen i produktresumé och bipacksedel om att noggrant beakta uppgifterna om åldersintervall, dos och behandlingens längd innan aripiprazol övervägs till patienter med pediatrik bipolär sjukdom).	EPS, viktuppgång och biverkningar relaterade till somnolens/trötthet	Slutgiltig CSR har lämnats in.	Juni 2016

<p>Studie 31-9-266 är en dubbelblind, randomiserad, placebo-kontrollerad multicenterstudie för utvärdering av långtidseffektivitet, säkerhet och fördragbarhet av aripiprazol som underhållsbehandling av ungdomar 13 till <18 års ålder med schizofreni.</p>	<p>Förstahandsmål: Att utvärdera effektiviteten av aripiprazol jämfört med placebo mätt som tid till förvärring av psykos-symptom/hotande återfall hos schizofrena ungdomar som uppvisat stabilt svar vid 2 på varandra följande tidpunkter under veckan med peroral aripiprazolbehandling under minst 7 veckor. Andrahandsmål: Att utvärdera säkerhet och fördragbarhet för peroralt aripiprazol som underhållsbehandling av ungdomar med schizofreni.</p>	<p>Långtidseffektivitet, säkerhet och fördragbarhet av aripiprazol som underhållsbehandling</p>	<p>Slutgiltig CSR har lämnats in.</p>	<p>2014</p>
<p>Studie 31-09-267 är en öppen långtids- och multicenterstudie för utvärdering av säkerhet och tolerabilitet för peroral aripiprazol med flexibel dosering (OPC-14597) som underhållsbehandling av ungdomar med schizofreni eller av barn och ungdomar med bipolär sjukdom typ 1, manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag.</p>	<p>Att ytterligare karakterisera den långsiktiga säkerheten och tolerabiliteten för aripiprazol hos unga schizofrenipatienter samt hos barn och unga med bipolär sjukdom typ 1, manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag.</p>	<p>Långtidssäkerhet och tolerabilitet för aripiprazol som underhållsbehandling</p>	<p>Slutgiltig CSR har lämnats in.</p>	<p>2015</p>

Ingen av ovan nämnda studier krävs för godkännande för försäljning.