

LUOTTAMUKSELLINEN

Orion Pharma

RISKIENHALLINTASUUNNITELMA (RMP)

ARIPIRAZOLE ORION, TABLETIT

TIEDONKERUUN KATKAISUPÄIVÄ 29.4.2015

PÄIVÄMÄÄRÄ: 26.5.2015, VERSIO 1.4

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön ilmoitettu esiintyvyys vaihtelee johtuen paikallisista eroista psykiatrisissa käytännöissä, spesifisen kaksisuuntaisen mielialahäiriön määrittelykriteerien eroista ja siitä, että tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö (krooninen tai toistuva) ilmenee eri tavoin eri aikoina. Tästä syystä arvio kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyydestä aikuisilla vaihtelee maantieteellisestä alueesta ja diagnoosikriteereistä riippuen välillä 1–6 %. Lapsilla kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen toteamiseen liittyy ongelmia, ja ammattilaisten näkemykset asiasta vaihtelevat, joten pediatriksen tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön / manian diagnosointi on etenkin nuoruusikää lähestyvillä potilailla monimutkaista ja edelleen kiistanalaista. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen ilmoitettu ilmaantuvuus lapsilla ja nuorilla vaihtelee siksi laajasti ja on yhä epäselvä. Kansainvälisesti arviot vaihtelevat alle 1 %:sta 2 %:iin, jopa 27 %:iin.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on yhtä yleinen miehillä ja naisilla. Kun tarkastellaan tapauksia, joissa tauti puhkeaa nuoruusikää lähestyvällä, sairastuminen vaikuttaa kuitenkin olevan yleisempää pojilla. Suvussa esiintyvä kaksisuuntainen mielialahäiriö on kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen suurin riskitekijä. Puhkeamisikä vaihtelee, mutta vaikuttaa olevan miehillä varhaisempi kuin naisilla. Manian ilmaantuvuus on huipussaan varhaisaikuisuudessa, mutta tauti voi myös puhjeta aikaisemmin tai jopa myöhemmin aikuisiällä. Varhain alkaneeseen kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy vaikeampi taudinkulku. Lisäksi yli 50 %:lla potilaista voi olla aggressiivista käytöstä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ensimmäisen maniavaiheen aikana.

Itsemurhat ja liitännäissairaudet ovat merkittävä terveysriski kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla ja vaikuttavat osaltaan tautiin liittyvään suureen kuolleisuuteen. Itsemurhariskin ilmoitetaan olevan kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla noin 15–22 kertaa suurempi kuin muussa väestössä.

Skitsofrenia

Skitsofrenian esiintyvyys on suhteellisen pieni; sitä esiintyy alle 1 %:lla väestöstä, mutta tämän psyyken sairauden ilmaantuvuus vaihtelee kansainvälisesti huomattavasti. Ilmaantuvuustiheydessä on merkittävää heterogeenisuutta sukupuolen, iän, etnisen taustan ja maantieteellisen alueen mukaan. Kansainväliset arviot ilmaantuvuudesta vaihtelevat suuresti: 7,7–43 henkilöä/100 000/vuosi, ja mediaaniarvio on 15,2 henkilöä/100 000/vuosi.

Skitsofrenia on noin neljä kertaa yleisempi miehillä kuin naisilla. Niissä tapauksissa, joissa skitsofrenian kehittymistä pidetään sattumanvaraisena, se puhkeaa tyyppillisesti miehillä varhaisemmalla iällä (keskimäärin pian 20. ikävuoden jälkeen) kuin naisilla (keskimäärin ikävuosina 25–29). Sen sijaan tapauksissa, joissa potilaan ensimmäisen asteen sukulaisellakin on skitsofrenia (eli tapauksissa, joissa skitsofreniaan sairastumisalttius on perinnöllistä), sairaus puhkeaa sukupuolesta riippumatta suurin piirtein samassa iässä. Skitsofrenian ennuste näyttää olevan huonompi varhain alkaneen sairauden yhteydessä.

Eräs skitsofrenian selvästi vahvistettu riskitekijä on sukutausta. Myös johonkin etniseen vähemmistöön kuulumisen 2–5-kertaistaa skitsofrenian ilmaantuvuuden. Tämä saattaa osittain johtua psykososiaalisista tekijöistä, kuten huonosta sosioekonomisesta asemasta, sosiaalisesta syrjäytymisestä tai huono-osaisuudesta, syrjinnästä ja toiseen kulttuuriin sopeutumisen aiheuttamasta stressistä.

Maailmanlaajuisesti skitsofrenian on arvioitu lyhentävän elinajanodotetta keskimäärin 10 vuotta. Tämän havaitun ylikuolleisuuden syiden arvellaan johtuvan sekä sairaudesta sinällään että skitsofreniapotilaiden epäterveellisistä elämäntavoista (puutteellinen ruokavalio, tupakointi, alkoholin tai muiden päihteiden väärinkäyttö). Skitsofreniapotilaiden itsemurhariski on arviolta noin yhdeksän kertaa suurempi kuin muussa väestössä, ja itsemurha onkin skitsofreniapotilaiden ylikuolleisuuden suurin yksittäinen syy. Miehet tekevät itsemurhia merkitsevästi enemmän kuin naiset, ja itsemurha ajoittuu useimmiten skitsofreniadiagnoosin jälkeiseen vuoteen. Skitsofreniapotilaiden ennenaikaiseen kuolemaan vaikuttavat myös tällä potilasryhmällä yleisesti esiintyvät erilaiset samanaikaiset psyykkiset ja lääketieteelliset tilat.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Aripipratsoli kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään aikuisten ja vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon sairaudessa, jonka tyypillisiä piirteitä ovat kuulo-, näkö- ja tuntoharhat, epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen sekä tunne-elämän latistuminen. Tällaiseen sairauteen voi liittyä myös masennusta, syyllisyyden tunteita, ahdistuneisuutta tai jännittyneisyyttä.

Aripipratsolia käytetään aikuisten ja vähintään 13-vuotiaiden potilaiden hoitoon sairauden tilassa, jonka oireita ovat poikkeavalla tavalla kohonnut mieliala, valtava energisyys, selvästi vähäisempi unen tarve kuin tavallisesti, vuolas nopea puhe ja vilkas ajatuksenriento ja joskus voimakas ärtyisyys. Aripipratsoli myös estää tämän tilan uusiutumisen aikuispotilailla, joihin hoito on tehonnut.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Aripipratsoli on tarkoitettu tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon ja uuden maniavaiheen estoon aikuisilla, joilla on aiemmin ollut pääasiassa maniavaiheita ja joiden maniavaiheisiin aripipratsolihoito on tehonnut.

Pediatriisilla potilailla aripipratsoli on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

- Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoito 13-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille enintään 12 viikon ajan (EU).
- Skitsofrenian hoito EU-maissa (15–17-vuotiaat).

Näiden käyttöaiheiden puitteissa aripipratsolia on tutkittu etniseltä taustaltaan, sukupuoleltaan ja iältään monenlaisilla potilailla.

Useat kliinisistä tutkimuksista toteutettiin laajemmilla populaatioilla kuin edellä luetellut käyttöaiheet. Tutkimusten rajoituksia olivat mm. seuraavat:

Lapset

- Skitsofrenia: Aripipratsolia ei suositella käytettäväksi alle 15-vuotiaille skitsofreniapotilaille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta on riittämättömästi.
- Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniset vaiheet nuorilla: Nuoremmilla potilailla on suurentunut riski saada aripipratsolin haittavaikutuksia, joten lääkkeen käyttöä alle 13-vuotiaille potilaille ei suositella.

lääkäät potilaat

- Aripipratsolihoitoon vaikuttavuutta ei ole varmistettu 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien skitsofreniapotilaiden ja tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden hoidossa.

- Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähän tutkimustietoa annostussuositusten antamiseksi. Näissä tapauksissa annostus on sovittava varovaisuutta noudattaen.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Tahattomat, epäsäännölliset lihasliikkeet, erityisesti kasvoissa (ekstrapyramidaali-oireet, myös tardiivi dyskinesia)	Kliinisissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalihäiriö oli yleinen haittavaikutus (esiintymistiheys: $\geq 1/100$, $< 1/10$) aripipratsolilla hoidetuilla aikuisilla, ja vähintään 13-vuotiailla nuorilla vielä yleisempi (esiintymistiheys: 18,4 %). Tardiivi dyskinesia: enintään yhden vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin joissakin melko harvinaisissa tapauksissa dyskinesiaa, joka oli ilmennyt aripipratsolihoitoa aikana. Muut ekstrapyramidaalioireet: pediatrialle potilaille tehdyissä kliinisissä aripipratsoli-tutkimuksissa havaittiin akatisiaa ja parkinsonismia.	Kyllä, pienentämällä aripipratsoliannosta ja täydentämällä hoitoa antikolinergisilla lääkkeillä. Jos aripipratsolilla hoidetulle potilaalle ilmaantuu merkkejä ja oireita, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.
Korkea kuume, lihasjäykkyys, sekavuus, hikoilu sekä pulssin, syketiheyden ja verenpaineen muutokset (maligni neuroleptioireyhtymä)	Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeisiin liittyvä oireyhtymä, joka voi johtaa kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa aripipratsolihoitoa aikana on joissakin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu malignia neuroleptioireyhtymää. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epävakaus (epäsäännöllinen syke tai verenpaine, takykardia, runsas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita merkkejä voivat olla kohonneet kreatiini- ja myoglobiiniarvot, myoglobinuria (rhabdomyolyyysi)	Kyllä, tarkkailemalla potilasta varhaisoireiden varalta. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia merkkejä ja oireita tai selittämätön korkea kuume ilman muita malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin, käyttö on lopetettava.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Kreatiiniinaasiarvon suurenemista ja rabdomyolyyssia on kuitenkin ilmoitettu muutenkin kuin malignin neuroleptioireyhtymän yhteydessä.	

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mm. syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
Kouristuskohtaukset	Kliinisissä tutkimuksissa aripipratsoliin hoidon yhteydessä ilmeni kouristuskohtauksia joissakin melko harvinaisissa tapauksissa. Siksi aripipratsolia on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai joilla on jokin kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus.
Korkea verensokeri (hyperglykemia/diabetes)	Epätyypillisten psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin, käytön yhteydessä on ilmoitettu hyperglykemiaa, joka on toisinaan ollut hyvin merkittävää ja johon on liittynyt ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma tai kuolema. Vaikeille komplikaatioille mahdollisesti altistavia riskitekijöitä ovat lihavuus ja suvussa esiintyvä diabetes. Kliinisissä tutkimuksissa hyperglykemiaan liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien diabetes) tai poikkeavia glukoosiarvoja ei ole esiintynyt merkitsevästi enemmän aripipratsolia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla. Tarkkoja arvioita hyperglykemiaan liittyvien haittavaikutusten riskistä aripipratsolin tai muiden epätyypillisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä ei ole, eikä suora vertailu siten ole mahdollista. Psykoosilääkkeitä kuten aripipratsolia käyttävien potilaiden tilaa on seurattava hyperglykemian merkkien ja oireiden varalta (esim. polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikotus) ja potilaita, joilla on diabetes tai sen riskitekijöitä, on seurattava säännöllisesti verensokeriarvojen huononemisen varalta.
Itsemurhaan liittyvät tapahtumat	Itsemurhakäyttäytyminen on luonteenomaista psykoottisille sairauksille ja mielialahäiriöille. Sitä on ilmoitettu joissakin tapauksissa pian psykoosilääkityksen aloittamisen tai lääkkeen vaihtamisen jälkeen, myös aripipratsoliin hoidon yhteydessä. Potilaita, joilla itsemurhariski on suuri, on seurattava tarkoin psykoosilääkityksen aikana. Tulokset epidemiologisesta tutkimuksesta viittasivat siihen, ettei aripipratsoli suurentanut itsemurhakäyttäytymisen riskiä muihin psykoosilääkkeisiin verrattuna skitsofrenian eikä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa.
Pyöräytys tai pyörtyminen noustessa liian nopeasti istumasta tai makuulta (ortostaattinen hypotensio)	Kliinisissä tutkimuksissa ortostaattinen hypotensio oli aripipratsolilla hoidetuilla aikuisilla melko harvainen haittavaikutus (esiintymistiheys: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja aripipratsolilla hoidetuilla, vähintään 15-vuotiailla nuorilla yleinen haittavaikutus

Riski	Mitä tiedetään (mm. syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
	(esiintymistiheys: $\geq 1/100$, $< 1/10$). Psykoosilääkkeet, myös aripipratsoli, saattavat voimistaa verenpainelääkkeiden vaikutusta. Potilaiden on kerrottava lääkärille, jos he käyttävät verenpainelääkkeitä.
Epänormaalit veren rasva-arvot (dyslipidemia)	Aikuisilla tehdyissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittujen rasva-arvojen poolattu analyysi ei osoittanut aripipratsolin aiheuttavan kliinisesti merkittäviä muutoksia kokonaiskolesteroli-, triglyseridi-, HDL- eikä LDL-arvoissa. Epätavallisia psykoosilääkkeitä käyttävillä potilailla on havaittu rasva-arvojen epäedullisia muutoksia.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	Aripipratsolilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskauden aikana. Synnynnäisiä epämuodostumia on ilmoitettu, mutta syy-yhteyttä aripipratsoliin ei ole voitu osoittaa. Eläinkokeissa ei voitu poissulkea mahdollista kehitystoksisuutta. Potilasta tulee kehottaa kertomaan lääkärille, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta aripipratsolihoitoa aikana. Koska turvallisuustiedot ihmisillä ovat riittämättömät, ja eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset ovat aiheuttaneet huolta, aripipratsolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidon odotettavissa oleva hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä. Psykoosilääkkeille (myös aripipratsolille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja/tai lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Ilmoitettuja oireita ovat agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia on seurattava tarkoin. Aripipratsoli erittyy ihmisen rintamaitoon. Potilaita on kehoitettava olemaan imettämättä aripipratsolihoitoa aikana.
Käyttö pediatrialle potilaille	Aripipratsoli on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon 15-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille. Sitä ei suositella käytettäväksi alle 15-vuotiaille skitsofreniapotilaille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi. Aripipratsoli on tarkoitettu tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten vaiheiden hoitoon 13-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille. Sitä ei suositella käytettäväksi alle 13-vuotiaille potilaille, joilla on tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriö, sillä tietoa turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia. Aripirazole Orion -valmisteen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta, www.fimea.fi.

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy myös erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia).

Tällaiset lisätoimet riskien minimoimiseksi koskevat ekstrapyramidaalioireita, painonnousua sekä uneliaisuuteen/uupumukseen liittyviä haittatapahtumia.

Tahattomat, epäsäännölliset lihasliikkeet, erityisesti kasvoissa (ekstrapyramidaalioireet)/painonnousu/uneliaisuuteen ja uupumukseen liittyvät haittatapahtumat
--

Riskien minimoinnin lisätoimet

Tavoite ja perustelu

Potilaiden ja terveydenhuoltohenkilöstön on ymmärrettävä ekstrapyramidaalioireiden, painonnousun sekä uneliaisuuteen/uupumukseen liittyvien haittatapahtumien riski ja riskin asianmukaiseen hallintaan liittyvät menettelytavat, jotta tapahtumien ilmeneminen ja vaikeusaste voidaan minimoida.

Tärkeimmät lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Terveydenhuoltohenkilöstön ja potilaiden tiedottaminen ekstrapyramidaalioireiden, painonnousun ja uneliaisuuteen/uupumukseen liittyvien haittatapahtumien meneillään olevasta arvioinnista tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä 13 vuotta täyttäneiden nuorten hoidossa:

- Lääkkeen määrääjille toimitettava koulutusmateriaali, jossa korostetaan selvästi tarvetta harkita huolellisesti käyttöaiheen mukaista ikähaarukkaa, annosta ja hoidon kestoa ennen aripipratsolin määräämistä pediatrielle potilaalle, jolla on kaksisuuntainen mielialahäiriö. Lisäksi kehoitetaan valppauteen painonnousun, ekstrapyramidaalioireiden sekä uneliaisuuteen ja uupumukseen liittyvien haittatapahtumien meneillään olevassa arvioinnissa.
- Potilasopas, joka auttaa potilaita ymmärtämään ja tunnistamaan tiettyjä haittavaikutuksia.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen (jos oleellinen)

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.