

KONFIDENTIELL

Orion Pharma

RISKHANTERINGSPLAN

ARIPIPRAZOLE ORION, TABLETTER

SLUTDATUM FÖR DATAINSAMLINGEN: 29.04.2015

DATUM: 26.05.2015, VERSION 1.4

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Bipolär sjukdom av typ I

Rapporterade förekomstfrekvenser för bipolär sjukdom av typ I varierar på grund av lokala skillnader i psykiatrisk praxis och skillnader i kriterierna som definierar en specifik bipolär sjukdom samt beroende på att bipolär sjukdom av typ I (kronisk eller återkommande) uppträder på olika sätt vid olika tidpunkter. Därför kan uppskattningsvis 1–6 % av den vuxna befolkningen ha bipolär sjukdom beroende på det geografiska området och kriterierna som används för att fastställa diagnosen. Till följd av de diagnostiska utmaningarna och de varierande professionella uppfattningarna om diagnos av bipolär mani hos barn, är diagnosen av pediatrik bipolär sjukdom av typ I/mani komplex och fortfarande kontroversiell särskilt hos patienter som närmar sig tonåren. Därför varierar den rapporterade incidensen av bipolär mani hos barn och ungdomar betydligt och förblir oklar. Rapporterade internationella uppskattningar varierar från < 1 % till 2 % och upp till 27 %.

Bipolär sjukdom är lika vanlig hos män och kvinnor, men hos patienter som närmar sig tonåren verkar sjukdomen vara vanligare hos pojkar. Bipolär sjukdom i familjen utgör den största riskfaktorn för bipolär mani. Utbrytningsåldern varierar men verkar vara lägre hos manliga än hos kvinnliga patienter. Incidensen av mani är högst hos unga vuxna men sjukdomen kan uppkomma tidigare eller t.o.m. senare under vuxenlivet. Fall av tidigt utbrytande av bipolär sjukdom förknippas med ett svårare sjukdomsförlopp. Dessutom kan över 50 % av patienterna uppvisa aggressivt beteende under den första episoden av bipolär mani.

Själv mord och samtidiga sjukdomar utgör en betydande hälsorisk hos bipolära patienter och bidrar till den höga dödligheten hos personer med bipolär sjukdom. Risken för själv mord rapporteras vara cirka 15–22 gånger högre för patienter med bipolär sjukdom än för befolkningen i allmänhet.

Schizofreni

Schizofreni uppträder med relativt låg frekvens och förekommer hos mindre än 1 % av befolkningen, men det finns en stor internationell variation i förekomsten av denna psykiska sjukdom. Incidensen uppvisar betydande variation med avseende på kön, ålder, etnisk grupp och geografiskt område. Internationella uppskattningar av incidensen varierar kraftigt från 7,7 till 43 av 100 000 personer per år, med en medianuppskattning på 15,2 av 100 000 personer per år.

Schizofreni är cirka fyra gånger vanligare hos män än hos kvinnor. I de fall där sjukdomsutvecklingen betraktas som sporadisk bryter sjukdomen typiskt ut vid lägre ålder hos män (i genomsnitt strax efter 20 års ålder) än hos kvinnor (i genomsnitt mellan 25 och 29 år). I de fall där patienterna har en förstegradssläkting med sjukdomen (där det alltså finns en ärftlig benägenhet för att utveckla schizofreni) bryter sjukdomen ut i ungefär samma ålder hos båda könen. Prognosen för schizofreni verkar vara sämre för fallen som bryter ut tidigt.

Förekomst i släkten är en väletablerad riskfaktor för schizofreni. Dessutom är tillhörighet till en etnisk minoritet förenad med en 2–5 gånger högre incidens av schizofreni, vilket delvis kan bero på psykosociala faktorer, såsom låg socioekonomisk status, socialt utanförskap eller motgångar, diskriminering och stress i samband med integrering i en annorlunda kultur.

Det har uppskattats att schizofreni globalt sett minskar den förväntade livslängden med i genomsnitt 10 år. Orsakerna till den observerade högre dödligheten antas bero på den psykiska sjukdomen i sig liksom på en ohälsosam livsstil hos schizofrena patienter (dålig kost, rökning, missbruk av alkohol eller andra rusmedel). Själv mordsrisken uppskattas vara cirka nio gånger högre för schizofrena patienter än för befolkningen i allmänhet, och själv mord är den viktigaste enskilda orsaken till ökad dödlighet vid

schizofreni. Själv mord är betydligt vanligare hos män än hos kvinnor och är vanligast under året efter schizofrenidiagnosen. Förtidig död hos patienter med schizofreni beror också på olika samtidiga psykiska och medicinska tillstånd som är vanliga i denna patientgrupp.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Aripiprazol tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotiska läkemedel. Det används för att behandla vuxna och ungdomar från 15 år och uppåt som har en sjukdom som kännetecknas av att personen hör, ser eller upplever saker som inte finns, är misstänksam, tror felaktiga saker, talar och beter sig inkonsekvent samt visar brist på känslor. Patienterna kan också känna sig deprimerade, skyldiga, ängsliga eller spända.

Aripiprazol används för att behandla vuxna och ungdomar från 13 år och uppåt som har ett tillstånd som tar sig uttryck i att personen t.ex. känner sig "hög", har överskottsenergi, behöver mycket mindre sömn än vanligt, talar väldigt snabbt och med snabbt flöde av idéer och ibland är starkt irriterad. Hos vuxna förebygger läkemedlet också återfall av detta tillstånd hos patienter som svarat på behandling med aripiprazol.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Aripiprazol är avsett för behandling av medelsvåra till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom av typ I och för förebyggande av nya maniska episoder hos vuxna som upplevt främst maniska episoder och vars maniska episoder svarar på behandling med aripiprazol.

Hos pediatrika patienter är aripiprazol indicerat för:

- Behandling i upp till 12 veckor av medelsvåra till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom av typ I hos ungdomar i åldern 13 år och äldre (EU).
- Behandling av schizofreni i länder inom EU (patienter i åldern 15–17 år).

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

I flera av de kliniska studierna deltog även andra patienter än de som anges ovan. Begränsningarna för studierna anges nedan.

Barn

- Schizofreni: Aripiprazol rekommenderas inte för behandling av schizofreni hos patienter under 15 års ålder på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt för dessa patienter.
- Maniska episoder vid bipolär sjukdom av typ I hos ungdomar: Yngre patienter har ökad risk för biverkningar av aripiprazol. Därför rekommenderas läkemedlet inte för patienter under 13 års ålder.

Äldre patienter

- Effektiviteten för aripiprazol vid behandling av schizofreni och bipolär sjukdom av typ I hos patienter som är 65 år eller äldre har inte fastställts.
- Inga rekommendationer har fastställts för patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom tillräckliga data saknas. För dessa patienter ska doseringen fastställas med försiktighet.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Ofrivilliga, oregelbundna muskelrörelser, särskilt i ansiktet (extrapyramidala symtom, bl.a. tardiv dyskinesi)	I kliniska studier var extra-pyramidal störning en vanlig biverkning (frekvens: $\geq 1/100$, $< 1/10$) hos vuxna som behandlades med aripiprazol och en ännu vanligare biverkning (frekvens: 18,4 %) hos ungdomar från och med 13 års ålder. Tardiv dyskinesi: i kliniska studier som varade upp till ett år rapporterades mindre vanliga fall av dyskinesi som uppstod under behandlingen med aripiprazol. Andra extrapyramidala symtom: i kliniska studier av aripiprazol med pediatrika patienter observerades akatisi och parkinsonism.	Ja, genom att minska aripiprazoldosen och lägga till antikolinerga läkemedel. Om tecken och symtom uppträder hos en patient som behandlas med aripiprazol, kan dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas.
Hög feber, muskelstelhet, förvirring, svettning, förändringar i puls, hjärtfrekvens och blodtryck (malignt neuroleptikasyndrom).	Malignt neuroleptikasyndrom är ett symtomkomplex som förknippas med antipsykotikabehandling och som kan ha dödlig utgång. I kliniska studier har sällsynta fall av malignt neuroleptikasyndrom rapporterats under behandling med aripiprazol. Symtom på malignt neuroleptikasyndrom innefattar hög feber, muskelstelhet, förändrat psykiskt tillstånd och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls, plötsliga förändringar i blodtryck, takykardi, svettning och hjärtrytmstörning). Ytterligare tecken kan vara förhöjt kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Förhöjt kreatinfosfokinas och rabdomyolys har emellertid även rapporterats utan att nödvändigtvis vara förknippat med malignt neuroleptikasyndrom.	Ja, genom att vara uppmärksam på tidiga symtom. Om en patient utvecklar tecken och symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom eller får oförklarad hög feber utan andra kliniska tecken på malignt neuroleptikasyndrom, måste alla antipsykotiska läkemedel, bl.a. aripiprazol, sättas ut.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en eventuell risk)
Krampanfall	I kliniska studier har mindre vanliga fall av krampanfall rapporterats under behandling med aripiprazol. Aripiprazol ska därför användas med försiktighet hos patienter som tidigare har drabbats av krampanfall eller som har en sjukdom som orsakar krampanfall.
Högt blodsocker (hyperglykemi/diabetes)	Hyperglykemi, i vissa fall kraftig och förknippad med ketoacidosis eller hyperosmolär koma eller död, har rapporterats hos patienter som behandlats med atypiska antipsykotiska läkemedel, bl.a. aripiprazol. Riskfaktorer som kan öka benägenheten för svåra komplikationer är bland annat fetma och förekomst av diabetes i släkten. I kliniska studier med aripiprazol sågs inga signifikanta skillnader i förekomsten av hyperglykemirelaterade biverkningar (bl.a. diabetes) eller avvikande glukosvärden jämfört med placebo. Exakta riskbedömningar för hyperglykemirelaterade biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol och andra atypiska antipsykotiska läkemedel är inte tillgängliga för att möjliggöra direkta jämförelser. Patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel, bl.a. aripiprazol, ska uppföljas för tecken och symptom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet). Patienter med diabetes eller med riskfaktorer för diabetes ska regelbundet kontrolleras med avseende på försämrad blodsockerkontroll.
Självordsrelaterade händelser	Förekomsten av självmordsbeteende tillhör sjukdomsbilden vid psykotisk sjukdom och humörstörningar och har i vissa fall rapporterats kort efter insättning eller byte av antipsykotisk behandling, bl.a. behandling med aripiprazol. Högriskpatienter ska uppföljas noggrant under behandling med antipsykotiska läkemedel. Resultat från en epidemiologisk studie tydde på att det inte förelåg någon ökad risk för självmordsbeteende med aripiprazol jämfört med andra antipsykotiska läkemedel hos patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom.
Svindel eller svimning vid alltför snabb uppresning från sittande eller liggande ställning (ortostatisk hypotension)	Ortostatisk hypotension var en mindre vanlig biverkning (frekvens: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) hos vuxna som behandlas 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 studier. Antipsykotiska läkemedel, bl.a. aripiprazol, kan öka effekten av läkemedel som används för att sänka blodtrycket. Tala om för din läkare om du tar blodtrycksmediciner.
Avvikande mängd lipider i blodet (dyslipidemi)	I en poolad analys av lipidparametrar från placebokontrollerade kliniska studier med 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 antipsykotiska läkemedel.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning under graviditet och amning	<p>Tillräckliga och välkontrollerade studier gällande användning av aripiprazol hos gravida kvinnor har inte genomförts. Medfödda missbildningar har rapporterats, men orsakssamband med aripiprazol har inte kunnat fastställas. Djurstudier kunde inte utesluta en potentiell utvecklingstoxicitet. Patienter ska uppmanas att kontakta sin läkare om de blir gravida eller planerar att bli gravida under behandling med aripiprazol. På grund av otillräcklig information om säkerheten för människa och oro framkallad av reproduktionsstudier med djur får aripiprazol användas under graviditet endast om de förväntade fördelarna med behandlingen tydligt uppväger de potentiella riskerna för fostret.</p> <p>Nyfödda som exponerats för antipsykotiska läkemedel (bl.a. aripiprazol) under graviditetens tredje trimester löper risk för biverkningar, bland annat extrapyramidala symtom och/eller abstinenssymtom som kan variera i grad och varaktighet efter förlossningen. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, darrningar, sömnlighet, andningssvårigheter och problem med matning. Därför ska nyfödda uppföljas noggrant. Aripiprazol utsöndras i bröstmjolk hos människa. Patienter rekommenderas att inte amma om de tar aripiprazol.</p>
Användning till pediatrika patienter	<p>Aripiprazol är avsett för behandling av schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt. Det rekommenderas inte för användning hos schizofrenipatienter under 15 år på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.</p> <p>Aripiprazol är avsett för behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom av typ I hos ungdomar i åldern 13 år och äldre, och det rekommenderas inte för patienter med bipolär sjukdom av typ I under 13 år på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.</p>

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Produktresumén och bipacksedeln för Aripiprazole Orion finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har speciella villkor och begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för en säker och effektiv användning.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är: extrapyramidala symtom, viktökning och biverkningar relaterade till sömnlighet och trötthet.

Ofrivilliga, oregelbundna muskelrörelser, särskilt i ansiktet (extrapyramidala symtom)/viktökning/biverkningar relaterade till sömnhet och trötthet
Riskminimeringsåtgärder
<p><u>Mål och motivering</u></p> <p>Att få patienter och vårdpersonal att förstå riskerna för extrapyramidala symtom, viktökning och biverkningar relaterade till sömnhet/trötthet och de åtgärder som krävs för lämplig hantering av dessa risker, så att deras förekomst och svårighetsgrad minimeras.</p>
<p><u>Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder</u></p> <p>Informering av vårdpersonal och patienter om den pågående utvärderingen av extrapyramidala symtom, viktökning och biverkningar relaterade till sömnhet/trötthet vid bipolär sjukdom av typ I hos ungdomar i åldern 13 år och äldre:</p> <ul style="list-style-type: none">• Utbildningsmaterial för vårdpersonal som skickas till förskrivare för att tydligt understryka behovet att noggrant beakta åldersintervall, dos och behandlingstid för indikationen före förskrivning av aripiprazol till en pediatrik patient med bipolär sjukdom. Dessutom kommer den pågående utvärderingen av viktökning, extrapyramidala symtom och biverkningar relaterade till sömnhet/trötthet att uppmäna till försiktighet.• Patientguide som hjälper patienter bättre förstå och känna igen vissa biverkningar.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Ej relevant.