

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) aripiprazolu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

**Pády:** Dostupné údaje neposkytují dostatek důkazů k jasnému potvrzení příčinné souvislosti mezi aripiprazolem a tímto nežádoucím účinkem, bylo však zjištěno 507 případů, kdy bylo při užívání přípravku Abilify hlášeno 518 příhod – pádů. Z 518 příhod bylo 291 závažných a 31 fatálních. V 87 případech měl pacient v anamnéze další rizikové faktory a potíže s podobnými účinky, například poruchy rovnováhy, ztráty vědomí, synkopu, somnolenci, extrapyramidovou poruchu, frakturu femuru, abúzus alkoholu, blokádu Tawarova raménka, osteoporózu, artroplastiku kolene, operativně provedenou spinální fúzi, autonehodu, pád, přechodnou ischemickou ataku, cévní mozkovou příhodu, poranění hlavy či demenci s výskytem Lewyho tělísek. Ve 172 případech vyhodnocení komplikovala souběžná terapie risperidonem, kvetiapin-fumarátem, klonazepamem, diazepamem či přípravkem Latuda.

Navíc existuje několik důkazů ve vědecké literatuře, že použití antipsychotik (včetně antipsychotik druhé generace jako aripiprazol) je spojováno s vyšším rizikem pádů a fraktur, zejména u starší populace. Kromě toho jsou při podávání aripiprazolu známy i jiné nežádoucí účinky zvyšující predispozici k pádům, např. somnolence, sedace, závratě nebo hypotenze.

Informace o přípravku v USA obsahují varování u celé třídy antipsychotik už od roku 2017. Podobné varování se objevuje v SmPC členských států EU u jiných atypických antipsychotik.

V této souvislosti a s ohledem na závažnost důsledků pádu, zejména u starších osob, se výbor PRAC domnívá, že je vhodné doporučit aktualizaci informací o přípravku a doplnit takové varování v bodu 4.4 SmPC.

**Okulogyrická krize:** Po uvedení přípravku na trh bylo během příslušného období hlášeno 20 případů okulogyrické krize (z toho 11 závažných) a 244 celkem (92 závažných). Periodické zprávy o bezpečnosti (PSUR) k hlavním přípravkům značky Abilify a Abilify Maintena shromažďují údaje o lékových formách s okamžitým uvolňováním a o injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním. V této zprávě PSUR je uvedeno 15 spontánních hlášení okulogyrické krize (z toho 8 závažných) v daném období a 223 celkově (78 závažných) u perorálních lékových forem a dále 5 spontánních (3 závažné) za dané období a 21 (14 závažných) celkem u injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním. Kromě toho byl v databázi EudraVigilance nalezen alespoň jeden případ s opakovaným výskytem potíží při druhé expozici, což znamená pravděpodobnou příčinnou souvislost aripiprazolu s okulogyrickou krizí. Za celé období podávání přípravku existuje dalších 154 spontánních hlášení poruchy hybnosti oka, z čehož 22 bylo vážných. V SmPC pro přípravek Abilify Maintena pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním je okulogyrická krize uvedena v bodu 4.8, v příbalové informaci je jako méně častý nežádoucí účinek uvedena fixace očních bulbů v jedné pozici. U ostatních přípravků obsahujících aripiprazol není okulogyrická krize uvedena. Pouze se v nich v bodu 4.8 uvádí, že nežádoucím účinkem léčivých přípravků této třídy je dystonie. K tomu je uvedena řada příznaků dystonie: křeče krčních svalů, někdy progredující až do sevření hrdla, potíže s polykáním, obtížné dýchání a/nebo protruze jazyka. V uvedeném bodě není žádná zmínka o poruše očních pohybů. Příbalová informace k těmto přípravkům uvádí podobná varování (svalové křeče, potíže s polykáním a dýcháním), ale opět žádná zmínka o poruše očních pohybů. Vzhledem k všeobecně známému výskytu dystonie jako nežádoucího účinku tohoto přípravku a velkému počtu hlášených případů se zdá pravděpodobné, že aripiprazol může vyvolat okulogyrickou krizi. Zdravotníci by pravděpodobně dokázali u okulogyrické krize odhalit, že se jedná o dystonii, a tedy nežádoucí účinek aripiprazolu, není však pravděpodobné, že by si pacienti dokázali spojit potíže s pohybem oka s nežádoucími účinky uvedenými v příbalové informaci. Na základě dostupných údajů lze usuzovat, že tato zdravotní komplikace má být uvedena v dokumentaci u všech lékových forem obsahujících aripiprazol.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se aripiprazolu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku / léčivých přípravků obsahujících aripiprazol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)**

#### **Lékové formy aripiprazolu s okamžitým uvolňováním**

Aktualizujte bod 4.4 SmPC – doplňte varování před **pády** a bod 4.8 SmPC – doplňte nežádoucí účinek „**okulogyrická krize**“ s frekvencí „není známo“. Příbalová informace má být rovněž aktualizována odpovídajícím způsobem.

Doporučuje se provést následující změny v údajích o přípravcích obsahujících aripiprazol (nový text je podtržený a tučně, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~):

- Bod 4.4

#### **Pády**

**Aripiprazol může způsobit somnolenci, posturální hypotenzi a motorickou a senzoryckou nestabilitu, což může vést k pádům. Při léčbě rizikovějších pacientů (např. seniorů nebo oslabených pacientů) je třeba dbát zvýšené opatrnosti a zvážit zahájení léčby nižší dávkou (viz bod 4.2).**

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky je třeba přidat pod třídu orgánových systémů Poruchy oka s četností „není známo“:

#### **Okulogyrická krize**

#### **Lékové formy aripiprazolu s prodlouženým uvolňováním**

Aktualizujte bod 4.4 SmPC – doplňte varování před **pády**. Příbalová informace má být rovněž aktualizována odpovídajícím způsobem.

Doporučuje se provést následující změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících aripiprazol (nový text je podtržený a tučně, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~):

- Bod 4.4

#### **Pády**

**Aripiprazol může způsobit somnolenci, posturální hypotenzi a motorickou a senzoryckou nestabilitu, což může vést k pádům. Při léčbě rizikovějších pacientů (např. seniorů nebo oslabených pacientů) je třeba dbát zvýšené opatrnosti a zvážit zahájení léčby nižší dávkou (viz bod 4.2).**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

#### **Lékové formy aripiprazolu s okamžitým uvolňováním**

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <léčivý přípravek> používat  
(...)

Upozornění a opatření

(...)

**Aripiprazol může způsobit ospalost, pokles krevního tlaku při vstávání, závratě a změny ve schopnosti pohybu a udržování rovnováhy, což může vést k pádům. Buďte opatrný(á), zejména pokud jste vyššího věku nebo nějak oslaben(a).**

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

- **fixace očních bulbů v jedné pozici,**

#### **Lékové formy aripiprazolu s prodlouženým uvolňováním**

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <léčivý přípravek> používat  
(...)

Upozornění a opatření

(...)

**Aripiprazol může způsobit ospalost, pokles krevního tlaku při vstávání, závratě a změny ve schopnosti pohybu a udržování rovnováhy, což může vést k pádům. Buďte opatrný(á), zejména pokud jste vyššího věku nebo nějak oslaben(a).**