

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro imatinib dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Kumulativní analýza nežádoucích účinků ze spontánních hlášení a klinických studií s imatinibem, kódovaných pomocí MedDRA preferovaných termínů pro trombotickou mikroangiopatii (trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom, mikroangiopatická hemolytická anemie) identifikovala 37 hlášení; 8 literárních, 4 z postmarketingového sledování, 13 ze spontánních a 12 z klinických studií. Ve třech případech se nežádoucí účinek objevil v časové souvislosti s léčbou imatinibem, ve dvou z nich ve velmi krátké době po začátku léčby, ve třetím případě po dlouhodobé expozici imatinibem. U těchto tří subjektů bylo hlášeno zlepšení po přerušení léčby a laboratorní výsledky vyloučily všechny další příčiny primární trombotické mikroangiopatie. Devět dalších případů z postmarketingových hlášení včetně klinických studií a literatury bez jiných možných příčin tuto souvislost potvrzuje.

Získané důkazy poukazují na příčinnou souvislost mezi léčbou imatinibem a rizikem trombotické mikroangiopatie. Výbor PRAC proto považuje změny informací o přípravcích obsahujících imatinib jako odůvodněné. Termín "trombotická mikroangiopatie" má být doplněn do bodu 4.8 třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému s frekvencí "vzácné". A do bodu 4.4 mají být doplněny informace o doporučeném klinickém postupu při rozvoji trombotické mikroangiopatie. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se imatinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících imatinib 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)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Trombotická mikroangiopatie

Inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL, včetně případů souvisejících s užíváním [přípravku], jsou spojovány s výskytem trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta, který užívá [přípravek], vyskytnou laboratorní nebo klinické nálezy spojené s TMA, má se léčba přerušit a mají se důkladně vyhodnotit příznaky TMA včetně aktivity ADAMTS13 a stanovení anti-ADAMTS13 protilátek. Pokud je protilátka proti ADAMTS13 zvýšená ve spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, léčba [přípravkem] nemá být obnovena.

- Bod 4.8 'Nežádoucí účinky'

Termín **Trombotická mikroangiopatie** má být doplněn do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému s frekvencí "vzácné"

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

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete [přípravek] užívat

Upozornění a opatření

Před užitím [přípravku] se poradte se svým lékařem: (...)

- **jestliže se u Vás během léčby [přípravkem] objeví modřiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost, kontaktujte svého lékaře. Může to být známka poškození krevních cév známá jako trombotická mikroangiopatie (TMA).**

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Krevní sraženiny v malých cévách (trombotická mikroangiopatie) s frekvencí **vzácné**