



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 April 2016  
EMA/407533/2016  
Procedure Management and Committees Support

## CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: asparaginase

Procedure no.: PSUSA/00003161/201508



## **Annex I**

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)**

## **Scientific conclusions**

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for asparaginase, the scientific conclusions are as follows:

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) is a neurological syndrome characterised in magnetic resonance imaging (MRI) by reversible (from a few days to months) lesions/oedema, primarily in the posterior region of the brain. Symptoms of PRES essentially include elevated blood pressure, seizures, headaches, changes in mental state and acute visual impairment (primarily cortical blindness or homonymous hemianopsia). Several factors appear to play a role in the pathogenesis of PRES, including immunosuppressive therapy. PRES is treated symptomatically, including measures to treat any seizures. Discontinuation or dose reduction of immunosuppressive medicinal products may be necessary.

L-asparaginase treatment is known to be associated with (PRES). During the reporting period, the MAH has received a total of 24 cases of PRES and 5 cases of leukoencephalopathy associated with either E. coli L-asparaginase (n=16), crisantaspase (n=4) or an unspecified brand of L-asparaginase (n=9). A search in EudraVigilance for asparaginase (Data Lock Point: 31 August 2015) found 155 case reports with the preferred term PRES (PRR value 50.92) and 23 case reports of leukoencephalopathy (PRR value 8.58). Although it is difficult to determine a certain causative role of asparaginase in the development of PRES, taking into account the underlying conditions and concomitant medications, the potential role of asparaginase in PRES development cannot be ruled out. This conclusion was also supported by the literature review performed by the MAH.

Based on the available safety data, the PRAC is of the opinion that PRES should be included in the product information as an adverse drug reaction with the frequency “rare” and that a warning should be introduced to provide further information on the symptoms of PRES and on the measures to be taken when PRES occurs.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing asparaginase were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

## **Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)**

On the basis of the scientific conclusions for asparaginase the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing asparaginase is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing asparaginase are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

## **Annex II**

### **Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)**

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)>

#### Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

**“Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) may occur rarely during treatment with any asparaginase (see section 4.8). This syndrome is characterised in magnetic resonance imaging (MRI) by reversible (from a few days to months) lesions/oedema, primarily in the posterior region of the brain. Symptoms of PRES essentially include elevated blood pressure, seizures, headaches, changes in mental state and acute visual impairment (primarily cortical blindness or homonymous hemianopsia). It is unclear whether the PRES is caused by asparaginase, concomitant treatment or the underlying diseases. PRES is treated symptomatically, including measures to treat any seizures. Discontinuation or dose reduction of concomitantly administered immunosuppressive medicinal products may be necessary. Expert advice should be sought.”**

- Section 4.8

**“In rare cases, a posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) has been observed during therapy with asparaginase-containing regimens.”**

#### Package Leaflet

- Section 2 - What you need to know before you are given <Product Name>

#### Warnings and precautions

**Posterior reversible encephalopathy syndrome (characterised by headache, confusion, seizures and visual loss) may require blood-pressure lowering medicines and in case of seizure, anti-epileptic treatment.**

- Section 4 - Possible side effects:

#### Nervous system disorders

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):

**- Posterior reversible encephalopathy syndrome (a condition characterized by headache, confusion, seizures and visual loss).**

### **Annex III**

#### **Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	April 2016
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	11 June 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	10 August 2016

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба**



## **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) asparaginázy, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) je neurologický syndrom při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) charakteristický reverzibilními (od několika dní až měsíce) lézemi/edémem, především v posteriorní oblasti mozku. Příznaky PRES zahrnují zvýšený krevní tlak, křeče, bolesti hlavy, změny duševního stavu a akutní poškození zraku (především kortikální slepotu nebo homonymní hemianopsii). V patogenezi PRES sehrává roli několik faktorů, včetně imunosupresivní léčby. PRES se léčí symptomaticky, včetně opatření pro léčbu křečí. Může být nevyhnutelné přerušení léčby nebo snížení dávky imunosupresivních léků.

O léčbě L-asparaginázou je známo, že může souviset s PRES. Během sledovaného období držitel rozhodnutí o registraci (Marketing Authorization Holder, MAH) měl celkem 24 případů PRES a 5 případů leukoencefalopatie souvisejících buď s E. coli L-asparaginázou (n=16), krisantaspázou (n=4) nebo neočekávaným typem L-asparaginázy (n=9). Při vyhledávání v EudraVigilance pro asparaginázu (ukončení sběru údajů „Data Lock Point“: 31. srpen 2015) bylo zjištěno 155 nahlášených případů s preferovaným termínem PRES (hodnota PRR 50,92) a 23 nahlášených případů leukoencefalopatie (hodnota PRR 8,58). I když je těžké stanovit určitou příčinnou úlohu asparaginázy při vývoji PRES, avšak vezmeme-li v úvahu základní onemocnění a současně užívané léky, není možné možnou roli asparaginázy při vývoji PRES vyloučit. Tento závěr podpořil i přehled literatury, který uskutečnil držitel rozhodnutí o registraci.

Na základě dostupných bezpečnostních údajů zastává PRAC názor, že do informací o produktu by měl být PRES zařazen jako nežádoucí reakce na lék, přičemž frekvence výskytu bude uvedena jako „vzácná“. Dále musí být uvedeno, kde budou k dispozici další informace o příznacích PRES a o opatřeních, která jsou třeba přijmout, pokud se PRES objeví.

Proto, s ohledem na předložené údaje v posuzovaných PSUR, PRAC považuje změny v informacích o léku pro léky obsahující asparaginázu za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se asparaginázy skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících asparaginázu zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem asparaginázy nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

## **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 informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)>

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- **Bod 4.4**

„Vzácně se může během léčby asparaginázou objevit syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (viz bod 4.8). Tento syndrom je při zobrazování magnetickou rezonancí MRI charakteristický reverzibilními (od několika dní až měsíce) lézemi/edémem, především v posteriorní oblasti mozku. Příznaky PRES hlavně zahrnují zvýšený krevní tlak, epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny duševního stavu a akutní poškození zraku (především kortikální slepotu nebo homonymní hemianopsii). Není jasné, zda PRES způsobuje asparagináza, současná léčba nebo základní onemocnění. PRES se léčí symptomaticky, včetně opatření k léčbě konvulzí. Může být nutné přerušit léčbu nebo snížit dávku současně podávaných imunosupresivních přípravků. Je třeba se poradit s odborníkem.“

- **Bod 4.8**

„Vzácně se během léčby v režimech, které obsahovaly asparaginázu, vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES).“

#### **Příbalová informace**

- **Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> <užívat> <používat>**

#### **Upozornění a opatření**

**Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (stav vyznačující se bolestí hlavy, zmateností, epileptickými záchvaty a ztrátou zraku) může vyžadovat léky na snížení krevního tlaku a v případě záchvatu antiepileptickou léčbu.**

- **Bod 4 – Možné nežádoucí účinky:**

#### **Poruchy nervového systému**

**Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):**

**- Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (stav vyznačující se bolestí hlavy, zmateností, epileptickými záchvaty a ztrátou zraku).**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	duben 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. června 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. srpna 2016

## **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) asparaginázy, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) je neurologický syndrom při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) charakteristický reverzibilními (od několika dní až měsíce) lézemi/edémem, především v posteriorní oblasti mozku. Příznaky PRES zahrnují zvýšený krevní tlak, křeče, bolesti hlavy, změny duševního stavu a akutní poškození zraku (především kortikální slepotu nebo homonymní hemianopsii). V patogenezi PRES sehrává roli několik faktorů, včetně imunosupresivní léčby. PRES se léčí symptomaticky, včetně opatření pro léčbu křečí. Může být nevyhnutelné přerušeno nebo snížení dávky imunosupresivních léků.

O léčbě L-asparaginázou je známo, že může souviset s PRES. Během sledovaného období držitel rozhodnutí o registraci (Marketing Authorization Holder, MAH) měl celkem 24 případů PRES a 5 případů leukoencefalopatie souvisejících buď s E. coli L-asparaginázou (n=16), krisantaspázou (n=4) nebo neočekávaným typem L-asparaginázy (n=9). Při vyhledávání v EudraVigilance pro asparaginázu (ukončení sběru údajů „Data Lock Point“: 31. srpen 2015) bylo zjištěno 155 nahlášených případů s preferovaným termínem PRES (hodnota PRR 50,92) a 23 nahlášených případů leukoencefalopatie (hodnota PRR 8,58). I když je těžké stanovit určitou příčinnou úlohu asparaginázy při vývoji PRES, avšak vezmeme-li v úvahu základní onemocnění a současně užívané léky, není možné možnou roli asparaginázy při vývoji PRES vyloučit. Tento závěr podpořil i přehled literatury, který uskutečnil držitel rozhodnutí o registraci.

Na základě dostupných bezpečnostních údajů zastává PRAC názor, že do informací o produktu by měl být PRES zařazen jako nežádoucí reakce na lék, přičemž frekvence výskytu bude uvedena jako „vzácná“. Dále musí být uvedeno, kde budou k dispozici další informace o příznacích PRES a o opatřeních, která jsou třeba přijmout, pokud se PRES objeví.

Proto, s ohledem na předložené údaje v posuzovaných PSUR, PRAC považuje změny v informacích o léku pro léky obsahující asparaginázu za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se asparaginázy skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících asparaginázu zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem asparaginázy nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.



## **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 informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)>

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- **Bod 4.4**

„Vzácně se může během léčby asparaginázou objevit syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (viz bod 4.8). Tento syndrom je při zobrazování magnetickou rezonancí MRI charakteristický reverzibilními (od několika dní až měsíce) lézemi/edémem, především v posteriorní oblasti mozku. Příznaky PRES hlavně zahrnují zvýšený krevní tlak, epileptické záchvaty, bolest hlavy, změny duševního stavu a akutní poškození zraku (především kortikální slepotu nebo homonymní hemianopsii). Není jasné, zda PRES způsobuje asparagináza, současná léčba nebo základní onemocnění. PRES se léčí symptomaticky, včetně opatření k léčbě konvulzí. Může být nutné přerušit léčbu nebo snížit dávku současně podávaných imunosupresivních přípravků. Je třeba se poradit s odborníkem.“

- **Bod 4.8**

„Vzácně se během léčby v režimech, které obsahovaly asparaginázu, vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES).“

#### **Příbalová informace**

- **Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> <užívat> <používat>**

#### **Upozornění a opatření**

**Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (stav vyznačující se bolestí hlavy, zmateností, epileptickými záchvaty a ztrátou zraku) může vyžadovat léky na snížení krevního tlaku a v případě záchvatu antiepileptickou léčbu.**

- **Bod 4 – Možné nežádoucí účinky:**

#### **Poruchy nervového systému**

**Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):**

**- Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (stav vyznačující se bolestí hlavy, zmateností, epileptickými záchvaty a ztrátou zraku).**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	duben 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. června 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. srpna 2016

## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	април 2016 г.
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 юни 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 август 2016 г.

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for  
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for asparaginase blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) er et neurologisk syndrom, der på MR-scanninger er kendetegnet ved reversible (fra få dage til måneder) læsioner/ødemer, navnlig i den posteriore del af hjernen. PRES-symptomer omfatter primært forhøjet blodtryk, krampeanfald, hovedpine, ændringer i mental tilstand og akut nedsat syn (hovedsagelig kortikal blindhed eller homonym hemianopsi). Mange faktorer synes at spille en rolle i patogenesen for PRES, herunder immunsupprimerende behandling. Ved PRES gives symptomatisk behandling, herunder behandling af eventuelle krampeanfald. Det kan være nødvendigt at seponere immunsupprimerende lægemidler eller nedsætte dosen af disse.

L-asparaginase-behandling er forbundet med PRES. I rapporteringsperioden har indehaveren af markedsføringstilladelsen modtaget indberetning om i alt 24 tilfælde af PRES og 5 tilfælde af leukoencefalopati forbundet med enten E. coli L-asparaginase (n = 16), crisantaspase (n = 4) eller et uspecificeret mærke af L-asparaginase (n = 9). Ved en søgning i EudraVigilance på asparaginase (Data Lock Point: den 31. august 2015) fandt man 155 hændelsesrapporter med den foretrukne term PRES (PRR-værdi 50,92) og 23 hændelsesrapporter om leukoencefalopati (PRR-værdi 8,58). Det er vanskeligt at fastslå med sikkerhed, om asparaginase kan udløse udviklingen af PRES, selv når man tager højde for underliggende tilstande og samtidig medicinering, men asparaginasens potentielle betydning for udviklingen af PRES kan ikke udelukkes. Denne konklusion understøttes også af markedsføringstilladelsesindehaverens litteraturgennemgang.

På baggrund af de tilgængelige sikkerhedsdata er PRAC af den opfattelse, at PRES skal figurere i produktinformationen som en bivirkning med hyppigheden sjælden, og at der skal indsættes en advarsel med angivelse af, hvad symptomerne på PRES er, og af, hvilke foranstaltninger der skal træffes, hvis der opstår PRES.

På baggrund af de data, der er fremlagt i den gennemgåede PSUR, finder PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende asparaginase.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for asparaginase er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder asparaginase forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende asparaginase allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler**



Ændringer, der skal indgå i de relevante afsnit i produktinformationen (ny tekst understreget og i fed, slettet tekst strejke gennem)>

Produktresumé

- Punkt 4.4

**"Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) kan i sjældne tilfælde forekomme under behandling med asparaginase (se pkt. 4.8). Dette syndrom er på MR-scanninger kendetegnet ved reversible (fra få dage til måneder) læsioner/ødemer, navnlig i den posteriore del af hjernen. PRES-symptomer omfatter primært forhøjet blodtryk, krampeanfald, hovedpine, ændringer i mental tilstand og akut nedsat syn (hovedsagelig kortikal blindhed eller homonym hemianopsi). Det er uklart, om PRES forårsages af asparaginase, samtidig behandling eller underliggende sygdomme. Ved PRES gives symptomatisk behandling, herunder behandling af eventuelle krampeanfald. Det kan være nødvendigt at seponere samtidige immunsupprimerende lægemidler eller nedsætte dosen af disse. En ekspert skal spørges til råds."**

- Punkt 4.8

**"I sjældne tilfælde er der set posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) under behandling med asparaginase-holdige regimer."**

Indlægsseddel

- Punkt 2 – Det skal du vide, før du får <Handelsnavn>

Advarsler og forsigtighedsregler

**Posterior reversibel encefalopati-syndrom (kendetegnet ved hovedpine, forvirring, krampeanfald og synstab) kan kræve blodtryksnænkende lægemidler og, i tilfælde af krampeanfald, epilepsimedicin.**

- Punkt 4 – Bivirkninger:

Nervesystemet

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

**- Posterior reversibel encefalopati-syndrom (en tilstand, der er kendetegnet ved hovedpine, forvirring, krampeanfald og synstab).**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

### Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	April 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. juni 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. august 2016

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Asparaginase wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) ist ein neurologisches Syndrom, das in der Magnetresonanztomografie (MRT) durch (innerhalb einiger Tage bis Monate) reversible, vorwiegend in der posterioren Hirnregion auftretende Läsionen/Ödeme charakterisiert ist. Die Symptome eines PRES sind im Wesentlichen erhöhter Blutdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter psychischer Zustand und akute Sehstörung (vorwiegend Rindenblindheit oder homonyme Hemianopsie). In der Pathogenese des PRES scheinen mehrere Faktoren einschließlich einer immunsuppressiven Therapie eine Rolle zu spielen. Ein PRES wird symptomatisch behandelt; dazu gehören Maßnahmen zur Therapie etwaiger Krampfanfälle. Es kann erforderlich sein, die Gabe von Immunsuppressiva abubrechen oder die Dosis zu reduzieren.

Bekanntermaßen besteht ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit L-Asparaginase und dem Auftreten des (PRES). Im Berichtszeitraum wurden dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen insgesamt 24 Fälle von PRES und 5 Fälle von Leukoenzephalopathie gemeldet, die entweder mit E. coli L-Asparaginase (n = 16), Crisantaspase (n = 4) oder L-Asparaginase einer unspezifizierten Marke (n = 9) assoziiert waren. Eine in EudraVigilance durchgeführte Suche nach „Asparaginase“ (Datenstichtag: 31. August 2015) ergab 155 Fallberichte mit der bevorzugten Bezeichnung (PT) „PRES“ (PRR-Wert: 50,92) und 23 Fallberichte von Leukoenzephalopathie (PRR-Wert: 8,58). Obwohl es schwierig ist, einen kausalen Zusammenhang zwischen Asparaginase und der Entwicklung des PRES mit Sicherheit festzustellen, kann unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Beschwerden und der Begleitmedikation ein potenzieller Zusammenhang zwischen Asparaginase und PRES-Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Diese Schlussfolgerung wurde zudem durch die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführte Literaturrecherche gestützt.

Der PRAC ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten zur Sicherheit der Auffassung, dass PRES als unerwünschte Arzneimittelwirkung mit der Häufigkeitsangabe „selten“ in die Produktinformation aufgenommen und dem Text ein Warnhinweis mit näheren Angaben zu den Symptomen des PRES sowie zu den beim Auftreten eines PRES zu ergreifenden Maßnahmen hinzugefügt werden soll.

In Anbetracht der in den geprüften PSURs dargestellten Daten hielt der PRAC daher Änderungen an der Produktinformation von Asparaginase enthaltenden Arzneimitteln für gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Asparaginase der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Asparaginase enthält/enthalten vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Asparaginase enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**Änderungen werden in den jeweiligen Abschnitten des Produktinformationen enthalten (neuer Text unterstrichen und fett gedruckt, gelöschten Text durchgestrichen)>**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

- Abschnitt 4.4

**„Während der Behandlung mit allen Asparaginasen kann in seltenen Fällen ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In der Magnetresonanztomografie (MRT) ist dieses Syndrom durch (innerhalb einiger Tage bis Monate) reversible Läsionen/Ödeme charakterisiert, die vorwiegend in den posterioren Hirnregionen auftreten. Die Symptome eines PRES sind im Wesentlichen erhöhter Blutdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerz, veränderter psychischer Zustand und akute Sehstörung (vorwiegend Rindenblindheit oder homonyme Hemianopsie). Es ist nicht geklärt, ob das PRES durch Asparaginase, eine Begleittherapie oder die Grunderkrankung verursacht wird. Ein PRES wird symptomatisch behandelt; dazu gehören Maßnahmen zur Therapie etwaiger Krampfanfälle. Es kann erforderlich sein, die Gabe von begleitend angewendeten Immunsuppressiva abzubrechen oder die Dosis zu reduzieren. Es sollte fachlicher Rat eingeholt werden.“**

- Abschnitt 4.8

**„In seltenen Fällen ist bei der Anwendung asparaginasehaltiger Therapieregimes ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) beobachtet worden.“**

Packungsbeilage (Gebrauchsinformation)

- Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von <Produktname> beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (charakterisiert durch Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust) kann die Gabe von blutdrucksenkenden Arzneimitteln und – bei Auftreten von Krampfanfällen – eine Epilepsie-Therapie erforderlich machen.**

- Abschnitt 4 - Welche Nebenwirkungen sind möglich:

Erkrankungen des Nervensystems

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

**- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (eine Erkrankung, die durch Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust gekennzeichnet ist).**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**



## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	April 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. Juni 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. August 2016

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της(των)  
Άδειας(ών) Κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την/τις Έκθεση(εις) Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (PSUR) για την ασπαραγινάση, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Το Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES) είναι ένα νευρολογικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από αναστρέψιμες (από λίγων ημερών έως μηνών) βλάβες/οίδημα, κυρίως στην οπίσθια περιοχή του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα του PRES ουσιαστικά περιλαμβάνουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, κρίσεις, κεφαλαλγίες, μεταβολές στην πνευματική κατάσταση και οξείες διαταραχές όρασης (κυρίως φλοιώδη τύφλωση ή ομώνυμη ημιανοψία). Στην παθογένεση του PRES φαίνεται ότι παίζουν ρόλο αρκετοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Το PRES αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, συμπεριλαμβανομένων μέτρων αντιμετώπισης τυχόν κρίσεων. Ενδέχεται να απαιτείται η διακοπή ή η μείωση της δόσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η θεραπεία με L-ασπαραγινάση είναι γνωστό ότι σχετίζεται με το (PRES). Στη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, ο ΚΑΚ έλαβε συνολικά αναφορά για 24 περιπτώσεις PRES και 5 περιπτώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας σχετιζόμενες είτε με την L-ασπαραγινάση από *E. coli* (n=16), την κρισαντασπάση (n=4) είτε με μη καθορισμένη μάρκα L-ασπαραγινάσης (n=9). Μια αναζήτηση στο EudraVigilance για την ασπαραγινάση (σημείο κλειδώματος δεδομένων: 31 Αυγούστου 2015) εντόπισε 155 αναφορές περιστατικών με τον προτιμώμενο όρο PRES (τιμή PRR 50,92) και 23 αναφορές περιστατικών λευκοεγκεφαλοπάθειας (τιμή PRR 8,58). Αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί ένας συγκεκριμένος αιτιολογικός ρόλος της ασπαραγινάσης στην ανάπτυξη του PRES, λαμβάνοντας υπόψη τις υποκείμενες παθήσεις και συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές, ο δυνητικός ρόλος της ασπαραγινάσης στην ανάπτυξη του PRES δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το πόρισμα αυτό υποστηρίχθηκε επίσης από την αναθεώρηση της βιβλιογραφίας που διεξήχθη από τον ΚΑΚ.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων ασφαλείας, η PRAC είναι της άποψης ότι το PRES θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος ως ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου με τη συχνότητα «σπάνια» και θα πρέπει να ενταχθεί μία προειδοποίηση ώστε να παράσχονται περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα του PRES και τα μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν όταν εμφανίζεται PRES.

Συνεπώς, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην(στις) αναθεωρημένη(ες) PSUR(s), η PRAC θεωρεί ότι οι μεταβολές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασπαραγινάση, είναι υποχρεωτικές.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι που συνιστούν την τροποποίηση των όρων της(των) Άδειας(ών) Κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ασπαραγινάση, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που περιέχουν τη δραστική ουσία ασπαραγινάση είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτει(ουν) στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασπαραγινάση και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος του(των) εγκεκριμένου(ων) σε  
εθνικό επίπεδο φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των Πληροφοριών Προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή, διαγραμμένο κείμενο ~~διαγραφή~~)>

#### Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- **Παράγραφος 4.4**

«Το Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES) ενδέχεται να επέλθει στη διάρκεια της θεραπείας με οποιαδήποτε ασπαραγινάση (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται στη μαγνητική τομογραφία (MRI) από αναστρέψιμες (από λίγων ημερών έως μηνών) βλάβες/οίδημα, κυρίως στην οπίσθια περιοχή του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα του PRES ουσιαστικά περιλαμβάνουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, κρίσεις, κεφαλαλγίες, μεταβολές στην πνευματική κατάσταση και οξείες διαταραχές όρασης (κυρίως φλοιώδη τύφλωση ή ομώνυμη ημιανοψία). Δεν είναι σαφές εάν το PRES προκαλείται από την ασπαραγινάση, τη συγχωρηγούμενη θεραπεία ή τις υποκείμενες νόσους. Το PRES αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, συμπεριλαμβανομένων μέτρων αντιμετώπισης τυχόν κρίσεων. Ενδέχεται να απαιτείται η διακοπή ή η μείωση της δόσης των συγχωρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού».

- **Παράγραφος 4.8**

«Σε σπάνιες περιπτώσεις, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει παρατηρηθεί στη διάρκεια της θεραπείας με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ασπαραγινάση».

#### Φύλλο οδηγιών χρήσης

- **Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το <ονομασία προϊόντος>**

##### **Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις**

**Το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (που χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία, σύγχυση, κρίσεις και απώλεια όρασης) ενδέχεται να απαιτεί φαρμακευτική αγωγή μείωσης της αρτηριακής πίεσης και σε περίπτωση κρίσης, αντιεπιληπτική αγωγή.**

- **Παράγραφος 4 - πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):**

**- Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (πάθηση που χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγίες, σύγχυση, κρίσεις και απώλεια όρασης).**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

## Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Απρίλιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Ιουνίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Αυγούστου 2016

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**



## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para asparaginasa, las conclusiones científicas son las siguientes:

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es un síndrome neurológico caracterizado por lesiones/edema reversibles (entre varios días y meses), principalmente en la región posterior del cerebro observadas en la resonancia magnética (RM). Los síntomas del SEPR incluyen principalmente presión arterial elevada, convulsiones, cefaleas, alteraciones en el estado mental y deterioro visual agudo (sobre todo ceguera cortical o hemianopsia homónima). Parece que varios factores juegan un papel en la patogenia del SEPR, como el tratamiento inmunosupresor. El tratamiento del SEPR es sintomático, lo que incluye medidas para tratar las convulsiones. Puede que se requiera la disminución de la dosis o la interrupción de fármacos inmunosupresores.

El tratamiento con L-asparaginasa es conocido por estar asociado a SEPR. Durante el periodo de notificación, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) recibió un total de 24 casos de SEPR y 5 casos de leucoencefalopatía asociados con L-asparaginasa de *E. coli* (n=16), crisantaspa (n=4) y a un tipo no especificado de L-asparaginasa (n=9). Una búsqueda en EudraVigilance para asparaginasa (Fecha de corte: 31 de agosto de 2015) detectó 155 casos SEPR por el término preferente (PT) (con un *proportional reporting ratio* PRR de 50,92) y 23 casos de leucoencefalopatía (con un PRR de 8,58). Aunque es difícil determinar una cierta relación de causalidad de la asparaginasa en la aparición de SEPR, tomando en consideración las afecciones subyacentes y la medicación concomitante, no se puede descartar una posible contribución de la asparaginasa a la aparición de SEPR. Esta conclusión también fue respaldada por una revisión bibliográfica llevada a cabo por el TAC.

Teniendo en cuenta los datos de seguridad disponibles, el PRAC opina que el SEPR se debería incluir en la información sobre el producto como reacción adversa farmacológica con una frecuencia “rara” y que se debería añadir una advertencia para proporcionar más información acerca de los síntomas del SEPR y las medidas que se deben adoptar cuando se manifiesta SEPR.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información sobre el producto de los medicamentos que contengan asparaginasa estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para la asparaginasa, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen asparaginasa no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la(s) autorización(es) de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen asparaginasa y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)  
autorizado(s) por procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~)>**

#### **Resumen de las características del producto**

- **Sección 4.4**

**“Durante el tratamiento con cualquier asparaginasa puede producirse síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (ver sección 4.8). Este síndrome se caracteriza por lesiones/edema reversibles (entre varios días y meses), principalmente en la región posterior del cerebro observadas en la resonancia magnética (RM). Los síntomas del SEPR incluyen principalmente presión arterial elevada, convulsiones, cefaleas, alteraciones en el estado mental y deterioro visual agudo (sobre todo ceguera cortical o hemianopsia homónima). No se sabe con certeza si el SEPR está causado por la asparaginasa, el tratamiento concomitante o las afecciones subyacentes. El tratamiento del SEPR es sintomático, lo que incluye medidas para tratar las convulsiones. Puede que sea necesario interrumpir o reducir la dosis de los fármacos inmunosupresores administrados de forma concomitante. Se debe consultar con un experto”.**

- **Sección 4.8**

#### **Trastornos del sistema nervioso**

**“Con frecuencia rara, se ha notificado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) durante el tratamiento con asparaginasa”.**

#### **Prospecto**

- **Sección 2 - Qué necesita saber antes de tomar <nombre del producto>**

#### **Advertencias y precauciones**

**El síndrome de encefalopatía posterior reversible (caracterizado por cefaleas, confusión, convulsiones y pérdida de vista) podría requerir medicamentos antihipertensivos y, en caso de convulsiones, tratamiento antiepiléptico.**

- **Sección 4 - Posibles efectos adversos:**

#### **Trastornos del sistema nervioso**

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

**- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (una enfermedad caracterizada por cefaleas, confusión, convulsiones y pérdida de vista).**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Abril de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/06/ 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/08/ 2016

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet asparaginaasi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) on neuroloogiline sündroom, mida iseloomustavad magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul nähtavad pöörduvad (kestusega mõnest päevast kuni mõne kuuni) lesioonid/ödeemid peamiselt aju posterioorses piirkonnas. PRES-i olulisemad sümptomid on suurenenud vererõhk, krambid, peavalud, vaimse seisundi muutused ja ägedad nägemishäired (peamiselt kortikaalne pimedus või homonüümne hemianopsia). PRES-i patogeneesis näivad täitvat olulist osa mitu tegurit, sh immunosupressioonravi. PRES-i ravitakse sümptomaatiliselt, see hõlmab krambivastast ravi. Vajalikuks võib osutada immunosupressiivsete ravimite manustamise katkestamine või annuste vähendamine.

Teadadaolevalt on L-asparaginaasravi seotud (PRES-iga). Kõnealuse ohutusaruande perioodil teatati 24 PRES-i juhust ja 5 leukoentsefalopaatia juhust, mis olid seotud kas E. coli L-asparaginaasi (n = 16), krisantaspaasi (n = 4) või L-asparaginaasi (n = 9) määramata liigiga. Andmebaasis EudraVigilance teostatud otsing asparaginaasi kohta (andmete kaasamise lõpetamise kuupäev 31. august 2015) andis tulemuseks 155 teatist eelistermini PRES kohta (proportsionaalne kõrvaltoimest teatamise suhte [proportional reporting ratio, PRR] väärtus 50,92) ja 23 teatist leukoentsefalopaatia kohta (PRR-väärtus 8,58). Kuigi seost asparaginaasi ja PRES-i tekkimise vahel on keeruline kindlaks teha, kui võtta arvesse kaasuvaid haigusi ja samaaegselt kasutatavaid teisi ravimeid, ei saa asparaginaasi võimalikku rolli PRES-i tekkimisel siiski välistada. Seda järeldust toetas ka müügiloa hoidja esitatud ülevaade kirjandusest.

Olemasolevate ohutusandmete põhjal on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et PRES tuleb kõrvaltoimena lisada ravimiteabesse esinemissagedusega „harv“ ja samuti tuleb ravimiteabesse lisada info täiendava teabe andmise vajalikkusest PRES-i sümptomite ning PRES-i ilmnemisel kasutusele võetavate meetmete kohta.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli läbi vaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud teabe põhjal seisukohal, et asparaginaasi sisaldavate ravimite ravimiteabe muudatused on põhjendatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Asparaginaasi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et asparaginaasi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele asparaginaasi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**



**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)>**

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- **Lõik 4.4**

„Mis tahes asparaginaasravi ajal võib harva tekkida posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (vt lõik 4.8). Sündroomi iseloomustavad magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul nähtavad pöörduvad (kestusega mõnest päevast kuni mõne kuuni) lesioonid/ödeemid peamiselt aju posterioorses piirkonnas. PRES-i olulisemad sümptomid on suurenenud vererõhk, krambid, peavalud, vaimse seisundi muutused ja ägedad nägemishäired (peamiselt kortikaalne pimedus või homonüümne hemianopsia) Ei ole selge, kas PRES-i põhjustab asparaginaas, mõni muu samaaegselt kasutatav ravim või põhihaigus. PRES-i ravitakse sümptomaatiliselt, see hõlmab krambivastast ravi. Vajalikuks võib osutada immunosupressiivsete ravimite samaaegse manustamise katkestamine või annuste vähendamine, samuti tuleb pidada nõu eriarstidega.“

- **Lõik 4.8**

„Harvadel juhtudel on posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi (PRES) täheldatud ravi ajal asparaginaasi sisaldavate raviskeemidega.“

#### **Pakendi infoleht**

- **Lõik 2 - Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse <ravimi nimetus>**

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (mida iseloomustavad peavalu, segasus, krambid ja nägemise kaotus) võib vajada vererõhku alandavaid ravimeid ning krampide korral epilepsiaravi.**

- **Lõik 4. - Võimalikud kõrvaltoimed**

#### **Närvisüsteemi häired**

**Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)**

**- posterioorse reversiiblese entsefalopaatia sündroom (seisund, mida iseloomustavad peavalu, segasus, krambid ja nägemise kaotus)**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek aprillis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11. juuni 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10. august 2016

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt asparaginaasia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä (PRES) on neurologinen oireyhtymä, jonka ominaispiirteinä magneettikuvauksessa ovat reversiibelit (muutamana päivän – kuukausia kestävä) leesiot/turvotus, pääasiassa aivojen takaosissa. PRES-oireyhtymän keskeisiä oireita ovat kohonnut verenpaine, kouristuskohtaukset, päänsäryt, muutokset mielentilassa ja akuutti näköhäiriö (pääasiassa kortikaalinen sokeus tai homonyyminen hemianopsia). Useilla tekijöillä vaikuttaa olevan merkitystä PRES-oireyhtymän patogeneesissä, myös immunosuppressiivisella terapialla. PRES-oireyhtymää hoidetaan oireenmukaisesti, mukaan lukien mahdollisten kouristuskohtausten hoitotoimenpiteet. Immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käytön keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

L-asparaginaasihoidon tiedetään olevan yhteydessä PRES-oireyhtymään. Raportointijakson aikana myyntiluvan haltija on saanut ilmoituksen yhteensä 24 PRES-tapauksesta ja viidestä leukoenkefalopatiatapauksesta, jotka ovat olleet yhteydessä joko E. coli L-asparaginaasiin (n=16), krisantaspaasiin (n=4) tai määrittämättömään L-asparaginaasin tyyppiin (n=9). EudraVigilance-tietokannassa asparaginaasista tehdyllä haulla (tietojen lukitsemisajankohta: 31. elokuuta 2015) löydettiin 155 tapausilmoitusta, joissa oli suositeltavana terminä PRES (PRR-arvo 50,92) ja 23 tapausilmoitusta leukoenkefalopatiasta (PRR-arvo 8,58). Vaikka on vaikeaa määrittellä asparaginaasin selvää kausaalista merkitystä PRES-oireyhtymän kehittymisen kannalta, niin ottaen huomioon taustalla olevat sairaudet ja samanaikaiset lääkitykset asparaginaasin mahdollista osuutta PRES-oireyhtymän kehittymisessä ei voida sulkea pois. Tätä päätelmää tukee myös myyntiluvan haltijan tekemä kirjallisuuskatsaus.

Saatavilla olevien turvallisuustietojen perusteella PRAC on sitä mieltä, että PRES-oireyhtymä on sisällytettävä valmistetietoihin haittavaikutuksena esiintymistiheydellä ”harvinainen” ja on lisättävä varoitus lisätietojen antamiseksi PRES-oireyhtymän oireista ja toimenpiteistä, joihin on ryhdyttävä PRES-oireyhtymän ilmetessä.

Tästä syystä tarkastettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten tietojen perusteella PRAC katsoi, että muutokset asparaginaasia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien tieteellisten päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Asparaginaasia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että asparaginaasia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kun EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin asparaginaasia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)>

#### Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

”Posteriorista reversiibeliä enkefalopatioireyhtymää (PRES) voi ilmetä harvinaisena hättävänä vaikutuksena minkä tahansa asparaginaasihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Kyseisen oireyhtymän ominaispiirteitä magneettikuvauksessa ovat reversiibelit (muutamana päivän – kuukausia kestävä) leesiot/turvotus, pääasiassa aivojen takaosissa. PRES-oireyhtymän keskeisiä oireita ovat kohonnut verenpaine, kouristuskohtaukset, päänsäryt, muutokset mielentilassa ja akuutti näköhäiriö (pääasiassa kortikaalinen sokeus tai homonyyminen hemianopsia). On epäselvää, aiheuttaako asparaginaasi, samanaikainen hoito vai taustalla olevat sairaudet PRES-oireyhtymän. PRES-oireyhtymää hoidetaan oireenmukaisesti, mukaan lukien mahdollisten kouristuskohtausten hoitotoimenpiteet. Samanaikaisesti annettavien immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käytön keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Tilanteessa on kysyttävä asiantuntijan mielipidettä.”

- Kohta 4.8

”Harvinaisissa tapauksissa posteriorista reversiibeliä enkefalopatioireyhtymää (PRES) on havaittu asparaginaasia sisältävien hoito-ohjelmien aikana.”

#### Pakkausseloste

- Kohta 2 - Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat <valmisteen nimi>

#### Varoitukset ja varotoimet

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatioireyhtymä (jonka tunnusmerkkeinä ovat päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näkökyvyn heikkeneminen) voi edellyttää verenpainetta laskevien lääkkeiden käyttöä ja kouristuskohtausten ilmetessä antiepileptistä hoitoa.

- Kohta 4 - Mahdolliset hättävät vaikutukset:

#### Hermosto

Harvinaiset hättävät vaikutukset (voivat tulla harvemmalta kuin yhdelle 1 000:sta ihmisestä):

- Posteriorinen reversiibeli enkefalopatioireyhtymä (sairaus, jonka tunnusmerkkeinä ovat päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näkökyvyn heikkeneminen).

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**



## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Huhtikuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.06.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10.08.2016

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de la/des  
autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'asparaginase, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

La leucoencéphalopathie postérieure réversible est un syndrome neurologique qui se caractérise à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par des lésions/œdèmes réversibles (en quelques jours à quelques mois) se situant principalement dans la partie postérieure du cerveau. Les symptômes de la leucoencéphalopathie postérieure réversible incluent notamment : tension artérielle élevée, convulsions, céphalées, état mental altéré, troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme). Plusieurs facteurs semblent jouer un rôle dans la pathogenèse de la leucoencéphalopathie postérieure réversible, y compris la prise d'immunosuppresseurs. Le traitement de la leucoencéphalopathie postérieure réversible consiste en une prise en charge symptomatique, incluant toute mesure utilisée dans la prise en charge des convulsions en général. Une interruption ou une diminution de la posologie des immunosuppresseurs peut s'avérer nécessaire.

La leucoencéphalopathie postérieure réversible est une complication connue de la L-asparaginase. Au cours de la période de notification, le titulaire de l'AMM a reçu au total 24 notifications de leucoencéphalopathie postérieure réversible et 5 notifications de leucoencéphalopathie, lesquelles étaient associées soit à la L-asparaginase dérivée d'E. coli (n=16), à la crisantaspase (n=4), soit à un type non caractérisé de L-asparaginase (n=9). Une recherche dans la base EudraVigilance (date de clôture des données [*Data Lock Point* (DLP)] : 31 août 2015) a identifié 155 cas concernant l'asparaginase et rapportant le terme « PRES » (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) (valeur de PRR : 50,92) et 23 cas de leucoencéphalopathie (valeur de PRR : 8,58). Bien qu'il soit difficile, compte tenu des pathologies sous-jacentes et de la prise de traitements concomitants, d'imputer de manière certaine la responsabilité de l'asparaginase dans la survenue de la leucoencéphalopathie postérieure réversible, son rôle potentiel dans la survenue de ce syndrome ne peut être écarté. Cette conclusion est également étayée par la revue de la littérature réalisée par le titulaire de l'AMM.

Au vu des données de pharmacovigilance disponibles, le PRAC estime que la leucoencéphalopathie postérieure réversible devrait faire partie des informations sur le produit en tant que réaction indésirable du produit de fréquence « rare » ; une mise en garde concernant les symptômes de la leucoencéphalopathie postérieure réversible, ainsi que les mesures utiles à sa prise en charge, devrait également être ajoutée.

En conséquence, au vu des données présentées dans les PSUR soumis à revue, le PRAC a considéré qu'une modification des informations sur les produits contenant de l'asparaginase était justifiée.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'asparaginase, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'asparaginase demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'asparaginase sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à inclure dans les sections pertinentes de l'information produit** (nouveau texte **souligné et en gras**, le texte supprimé barré)>

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

**« La leucoencéphalopathie postérieure réversible est une complication rare des traitements par asparaginases (voir rubrique 4.8). Ce syndrome se caractérise à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par des lésions/œdèmes réversibles (en quelques jours à quelques mois) se situant principalement dans la partie postérieure du cerveau. Les symptômes de la leucoencéphalopathie postérieure réversible incluent notamment : tension artérielle élevée, convulsions, céphalées, état mental altéré, troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme). La responsabilité des asparaginases, d'un traitement concomitant ou des affections sous-jacentes dans la survenue de la leucoencéphalopathie postérieure réversible n'est pas définie. Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique, incluant toute mesure généralement utilisée dans la prise en charge des convulsions. Une interruption ou une diminution de la posologie des immunosuppresseurs administrés de manière concomitante peut s'avérer nécessaire. Il convient de solliciter l'avis d'un expert médical. »**

- Rubrique 4.8

**« Dans de rares cas, une leucoencéphalopathie postérieure réversible est observée au cours de traitements à base d'asparaginases ».**

Notice

- Rubrique 2 – Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <Dénomination du produit>

Avertissements et précautions

**La survenue d'une leucoencéphalopathie postérieure réversible (se caractérisant par des céphalées, une confusion mentale, des convulsions et une perte de la vision) peut nécessiter le recours à des antihypertenseurs et, dans le cas de convulsions, d'anti-épileptiques.**

- Rubrique 4 –Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Affections du système nerveux

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

**- Leucoencéphalopathie postérieure réversible (maladie se caractérisant par des maux de tête, un état de confusion, des convulsions et une perte de la vision).**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	avril 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	11 juin 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	10 août 2016

## **Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje  
lijeka u promet**



## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za asparaginu, znanstveni zaključci su sljedeći:

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) neurološki je sindrom koji se na snimkama magnetske rezonancije (MR) očituje reverzibilnim (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) lezijama/edemom, prvenstveno u posteriornoj regiji mozga. Simptomi PRES-a u osnovi uključuju povišeni krvni tlak, napadaje, glavobolje, promjene mentalnog statusa i akutno oštećenje vida (prvenstveno kortikalna sljepoća ili homonimna hemianopsija). Čini se kako nekoliko čimbenika igra ulogu u patogenezi PRES-a, uključujući terapiju imunosupresivima. PRES se liječi simptomatski, uključujući mjere za liječenje bilo kakvih napadaja. Može biti potreban prekid ili smanjenje doze imunosupresivnih lijekova.

Poznato je da je liječenje L-asparaginazom povezano s PRES-om. Tijekom izvještajnog razdoblja, nositelj odobrenja je primio izvješća za ukupno 24 slučaja PRES-a i 5 slučajeva leukoencefalopatije koja je povezana ili s L-asparaginazom iz *E. coli* (n=16), krizantaspazom (n=4) ili s nespecificiranom L-asparaginazom (n=9). Pretragom EudraVigilance baze za asparaginu (datum zaključavanja baze podataka: 31. kolovoza 2015.) pronađeno je 155 izvještaja o slučaju s preporučenim pojmom PRES (mjera disproporcionalnosti [engl. *proportional reporting ratio*, PRR] 50,92) i 23 izvještaja slučaja leukoencefalopatije (mjera disproporcionalnosti 8,58). Iako je teško utvrditi određenu uzročnu ulogu asparaginaze u razvoju PRES-a, uzimajući u obzir podležća stanja i istodobno primijenjene lijekove, potencijalna uloga asparaginaze u razvoju PRES-a ne može se isključiti. Ovaj zaključak je također podržao nositelj odobrenja izvršenim pregledom literature.

Na temelju dostupnih sigurnosnih podataka, PRAC smatra da se PRES treba uključiti u informacije o lijeku kao nuspojava učestalosti „rijetko“ te da treba unijeti upozorenje kako bi se pružile dodatne informacije o simptomima PRES-a te o mjerama koje treba poduzeti u slučaju pojave PRES-a.

Stoga je, u pogledu prikazanih podataka iz pregledanih PSUR-ova, PRAC smatrao da su izmjene informacija o lijeku lijekova koji sadrže asparaginu opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za asparaginu, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) asparaginu nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže asparaginu, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)>

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

„Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) može se rijetko pojaviti tijekom liječenja bilo kojom asparaginazom (vidjeti dio 4.8). To je sindrom koji se na snimkama magnetske rezonancije (MR) očituje reverzibilnim (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) lezijama/edemom, prvenstveno u posteriornoj regiji mozga. Simptomi PRES-a u osnovi uključuju povišeni krvni tlak, napadaje, glavobolje, promjene mentalnog statusa i akutno oštećenje vida (prvenstveno kortikalna sljepoća ili homonimna hemianopsija). Nije jasno je li PRES uzrokovan asparaginazom, istodobnim liječenjem ili podležećim bolestima. PRES se liječi simptomatski, uključujući mjere za liječenje bilo kakvih napadaja. Može biti potreban prekid ili smanjenje doze istodobno primjenjivanih imunosupresivnih lijekova. Potrebno je potražiti savjet liječnika.“

- Dio 4.8

„U rijetkim je slučajevima sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) opažen tijekom terapije režimima koji sadržavaju asparaginazu.“

#### Uputa o lijeku

- Dio 2 - Što morate znati prije nego počnete primjenjivati <Naziv lijeka>

#### Upozorenja i mjere opreza

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (koji se očituje glavoboljom, smetenošću, napadajima i gubitkom vida) može zahtijevati primjenu lijekova za snižavanje krvnog tlaka, a u slučaju napadaja, liječenje antiepilepticima.

- Dio 4 - Moguće nuspojave:

#### Poremećaji živčanog sustava

#### Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (stanje koje se očituje glavoboljom, smetenošću, napadajima i gubitkom vida).

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	travanj 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. lipnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	10. kolovoza 2016.

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az aszparaginázra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) neurológiai szindróma, amelyet a mágneses rezonanciás képalkotással (MRI) kimutatható, elsősorban az agy posterior régiójában előforduló, reverzibilis (néhány naptól néhány hónapig tartó) laesiók/oedema jellemeznek. A PRES lényeges tünetei közé tartoznak a következők: emelkedett vérnyomás, görcsrohamok, fejfájások, a mentális állapot változásai és akut látáskárosodás (elsősorban kérgi vakság vagy homonym hemianopia). Több tényező látszik szerepet játszani a PRES pathogenesisében, köztük az immunszuppresszív terápia is. A PRES-t tünetileg kezelik, ideértve bármely görcsroham kezelését. Szükség lehet az immunszuppresszív gyógyszerek abbahagyására vagy adagjuk csökkentésére.

Az L-aszparaginázzal folytatott kezelés ismerten összefügg a PRES-szel. A gyógyszer jelentési időszakában a forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) összesen 24 esetben kapott jelentést PRES-ről és 5 esetben E. coli L-aszparaginázzal (n=16), krizantaspázzal (n=4) vagy egy ismeretlen márkájú L-aszparaginázzal (n=9) összefüggő leukoencefalopathiáról. A EudraVigilance adatbázisban egy, az aszparaginázra lefolytatott keresés (adatlezárási időpont: 2015. augusztus 31.) 155 esetjelentést talált az előnyben részesített „PRES” kifejezésre (PRR érték: 50,92) és 23 esetjelentést a „leukoencefalopathia” kifejezésre (PRR érték: 8,58). Bár nehéz meghatározni az aszparagináz egyértelmű oksági szerepét a PRES kialakulásában, a háttérben meghúzódó betegségeket és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket is figyelembe véve nem zárható ki az aszparagináz lehetséges szerepe a PRES kifejlődésében. Ezt a következtetést alátámasztotta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által elvégzett szakirodalmi áttekintés is.

A rendelkezésre álló biztonságossági adatok alapján a PRAC véleménye szerint a kísérőiratokba nemkívánatos mellékhatásként „ritka” gyakorisággal be kell illeszteni a PRES-t, és egy figyelmeztetést kell beiktatni további információkkal a PRES tüneteiről és a PRES előfordulása esetén teendő intézkedésekről.

Ezért az áttekintett PSUR-ok bemutatott adatai alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy az aszparaginázt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Az aszparaginázra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az aszparaginázt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, aszparaginázt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**



A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)>

#### **Alkalmazási előírás**

- **4.4 pont**

„Ritkán posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) fordulhat elő bármely aszparaginázzal történő kezelés során (lásd 4.8 pont). A szindrómát mágneses rezonanciás képalkotással (MRI) kimutatható, elsősorban az agy posterior régiójában előforduló, reverzibilis (néhány naptól néhány hónapig tartó) laesiok/oedema jellemzik. A PRES lényeges tünetei közé tartoznak a következők: emelkedett vérnyomás, görcsrohamok, fejfájások, a mentális állapot változásai és akut látáskárosodás (elsősorban kérgi vakság vagy homonym hemianopia). Nem tisztázott, hogy a PRES-t az aszparagináz, az egyidejűleg alkalmazott kezelések vagy a háttérben meghúzódó betegségek okozzák-e. A PRES-t tünetileg kezelik, ideértve bármely roham kezelését. Szükség lehet az egyidejűleg alkalmazott immunuszuppresszív gyógyszerek abbahagyására vagy adagjuk csökkentésére. Szakértői véleményt kell kérni.”

- **4.8 pont**

„Ritka esetekben posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES) figyeltek meg aszparaginázt tartalmazó kezelések során.”

#### **Betegtájékoztató**

- **2. pont – Tudnivalók a(z) <készítménynév> alkalmazása előtt**

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

**Poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (jellemzői a fejfájás, a zavartság, a görcsrohamok és a látásromlás) esetében szükség lehet vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre, görcsroham esetén pedig epilepszia elleni kezelésre.**

- **4. pont – Lehetséges mellékhatások:**

##### **Idegrendszeri betegségek és tünetek**

##### **Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő):**

**- Poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (egy állapot, amelyet fejfájás, zavartság, görcsrohamok és látásvesztés jellemeznek).**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. április
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. június 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. augusztus 10.

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum  
markaðsleyfisins**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu Lyfjagáts-og áhættumatsnefndar (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee PRAC) um samantektarskýrslu um öryggi lyfja (Periodic Safety Update Report PSUR) fyrir asparginasa eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy (PRES)) er taugaheilkenni sem í segulómun (MRI) einkennist af afturkræfum (frá nokkrum dögum upp í mánuði) vefjaskemmdum/bjúg, aðallega á aftara svæði heilans. Einkenni PRES eru í meginatriðum hækkaður blóðþrýstingur, krampar, höfuðverkur, breytingar á andlegu ástandi og bráð sjónskerðing (aðallega barkarblinda eða samhliða helftarblinda). Ákveðnir þættir virðast gegna hlutverki í meingerð PRES, þar á meðal ónæmisbælandi meðferð. PRES er meðhöndlað með einkenameðferð, þ.m.t. ráðstöfunum til að meðhöndla krampa. Nauðsynlegt kann að vera að stöðva eða draga úr skömmtum ónæmisbælandi lyfja.

Þekkt er að meðferð með L-aspariginasa tengist (PRES). Á skýrslutímabilinu hefur markaðsleyfishafi fengið tilkynningar um samtals 24 tilvik af PRES og 5 tilvik hvítfrumnaheilakvilla í tengslum við E. coli L-aspariginasa (n=16), crisantaspasa (n=4) eða ótilgreinda tegund af L-aspariginasa (n=9). Við leit í EudraVigilance fyrir asparginasa (lokadagur til að skila upplýsingum (Data Lock Point): 31. ágúst 2015) fundust 155 tilkynningar undir kjörheitinu PRES (PRR gildi 50,92) og 23 tilkynningar um innlyksuheilabólgu (hlutfallslegt skýrslugildi 8,58 - Proportional Reporting Ratio PRR). Þrátt fyrir að erfitt sé að ákvarða með vissu orsakandi hlutverk asparginasa í þróun PRES, að teknu tilliti til undirliggjandi sjúkdóma og samhliða lyfjameðferðar, er ekki hægt að útiloka hugsanlegt hlutverk asparginasa í þróun PRES. Þessi niðurstaða var einnig studd af fræðilegri úttekt á heimildum sem framkvæmd var af markaðsleyfishafa.

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga um öryggi er PRAC þeirrar skoðunar, að PRES skuli innifalið í lyfjaupplýsingunum sem aukaverkun með tíðnina „mjög sjaldgæf“ og að birta skuli viðvörðun með frekari upplýsingum um einkenni PRES og ráðstafanir sem gera skuli þegar PRES kemur fram.

Af þeim sökum, í ljósi framkominna gagna í endurskoðaðri PSUR, ályktaði PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda asparginasa væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir asparginasa telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur asparginasa, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. Að því marki að viðbótarlyf sem innihalda asparginasa eru leyfð í ESB eða falla undir áframhaldandi samþykktarferli í ESB, mælir CMDh með því að skilmálum slíkra markaðsleyfa sé breytt til samræmis.

## **Viðauki II**

### **Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum lyfjaupplýsinga (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, strikað yfir texta sem hefur verið eytt)>

#### Samantekt á eiginleikum lyfs

- **Kafli 4.4**

„Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) getur mjög sjaldan komið fram við meðferð með asparaginasu (sjá kafla 4.8). Heilkennið einkennist af afturkræfum (frá nokkrum dögum upp í mánuði) vefjaskemmdum/bjúg sem fram koma á segulómun (MRI), aðallega á aftara svæði heilans. Einkenni PRES eru í meginatriðum hækkaður blóðþrýstingur, krampar, höfuðverkur, breytingar á andlegu ástandi og bráð sjónskerðing (aðallega barkarblinda eða samhliða helftarblinda). Óljóst er hvort PRES orsakast af asparaginasu, samhliða meðferð eða undirliggjandi sjúkdómum. PRES er meðhöndlað með einkenameðferð, þ.m.t. ráðstöfunum til að meðhöndla krampa. Nauðsynlegt kann að vera að stöðva eða draga úr skömmtum ónæmisbælandi lyfja sem gefin eru samhliða. Leita skal sérfræðiráðgjafar.“

- **Kafli 4.8**

„Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) komið fram við meðferð sem innheldur asparaginasu.“

#### Fylgiseðill

- **Kafli 2 - Áður en byrjað er að nota <heiti lyfs>**

#### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

**Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (sem einkennist af höfuðverk, rugli, flogum og sjóntapi) getur krafist meðferðar með blóðþrýstingslækkandi lyfjum og ef um krampa er að ræða, flogaveikilyfjum.**

- **Kafli 4 - Hugsanlegar aukaverkanir:**

#### **Taugakerfi**

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):**

**- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (ástand sem einkennist af höfuðverk, rugli, krömpum og sjóntapi).**

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**



## Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Innleiðing CMDh niðurstöðunnar:	Apríl 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. júní 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. ágúst 2016

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e  
Autorizzazione/i all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento della sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per l'asparaginasi, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) è una sindrome neurologica caratterizzata nella risonanza magnetica per immagini (RMI) da lesioni/edemi reversibili (da alcuni giorni a mesi), principalmente nella regione posteriore del cervello. I sintomi della PRES essenzialmente includono pressione sanguigna alta, crisi convulsive, mal di testa, cambiamenti nello stato mentale e compromissione visiva acuta (principalmente cecità corticale o emianopsia omonima). Diversi fattori sembrano giocare un ruolo nella patogenesi della PRES, inclusa la terapia immunosoppressiva. La PRES viene trattata sintomaticamente, incluse le misure per trattare eventuali crisi convulsive. Può essere necessaria l'interruzione o la riduzione della dose dei medicinali immunosoppressivi.

Il trattamento con L-asparaginasi è noto per l'associazione con (PRES). Durante il periodo di segnalazione, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorisation Holder, MAH) ha ricevuto un totale di 24 casi di PRES e 5 casi di leucoencefalopatia associati ad asparaginasi da E. coli (n=16), crisantaspasi (n=4) o una marca non specificata di L-asparaginasi (n=9). Una ricerca in EudraVigilance per l'asparaginasi (chiusura dei dati: 31 agosto 2015) ha riscontrato 155 segnalazioni di casi con il termine preferito PRES (valore PRR 50,92) e 23 segnalazioni di casi di leucoencefalopatia (valore PRR 8,58). Nonostante sia difficile stabilire un determinato ruolo causativo dell'asparaginasi nello sviluppo della PRES, tenendo conto delle condizioni sottostanti e dei farmaci concomitanti, il ruolo potenziale dell'asparaginasi nello sviluppo della PRES non può essere escluso. Questa conclusione è inoltre sostenuta da una disamina della letteratura effettuata dal MAH.

Sulla base dei dati di sicurezza disponibili, il PRAC ritiene che la PRES debba essere inclusa nelle informazioni sul medicinale come una reazione avversa al farmaco con la frequenza "rara" e che debba essere introdotta un'avvertenza per fornire ulteriori informazioni sui sintomi della PRES e sulle misure da adottare quando si manifesta la PRES.

Perciò, tenendo conto dei dati presentati nei PSUR revisionati, il PRAC ha considerato che le modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti asparaginasi fossero giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralized procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini della/e Autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla asparaginasi il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i asparaginasi sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti asparaginasi, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i  
a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)>**

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- **Paragrafo 4.4**

**“La Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) può manifestarsi raramente durante il trattamento con qualsiasi asparaginasi (vedere paragrafo 4.8). Questa sindrome è caratterizzata nella risonanza magnetica per immagini (RMI) da lesioni/edemi reversibili (da alcuni giorni a mesi), principalmente nella regione posteriore del cervello. I sintomi della PRES essenzialmente includono pressione sanguigna alta, crisi convulsive, mal di testa, cambiamenti nello stato mentale e compromissione visiva acuta (principalmente cecità corticale o emianopsia omonima). Non è chiaro se la PRES sia causata dall'asparaginasi, dal trattamento concomitante o da malattie sottostanti. La PRES viene trattata sintomaticamente, incluse le misure per trattare eventuali crisi convulsive. Può essere necessaria l'interruzione o la riduzione della dose di medicinali immunosoppressivi somministrati in maniera concomitante. È necessario chiedere consiglio a un esperto.”**

- **Paragrafo 4.8**

**“In rari casi, una sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è stata osservata durante la terapia con regimi contenenti asparaginasi.”**

#### **Foglio illustrativo**

- **Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di assumere <Nome del medicinale>**

#### **Avvertenze e precauzioni**

**La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (caratterizzata da mal di testa, confusione, crisi convulsive e perdita della vista) può richiedere medicinali per l'abbassamento della pressione sanguigna e in caso di crisi convulsiva, un trattamento antiepilettico.**

- **Paragrafo 4 - Possibili effetti collaterali:**

#### **Patologie del sistema nervoso**

#### **Effetti collaterali rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):**

**- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (una condizione caratterizzata da mal di testa, confusione, crisi convulsive e perdita della vista).**

### **Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

## Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	aprile 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 giugno 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 agosto 2016

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**



## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto asparaginazės periodiškai atnaujinamo (-u) saugumo protokolo (-u) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES) – tai neurologinis sindromas, kuris magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) metu charakterizuojamas grįžtamaisiais (nuo kelių dienų iki mėnesių) pakitimais / edema, pirmiausia užpakalinėje smegenų srityje. Pagrindiniai UGES simptomai yra pakilęs kraujospūdis, traukuliai, galvos skausmas, pakitusi protinė būklė ir ūmus regėjimo sutrikimas (pirmiausia kortikalinis aklumas arba homoniminė hemianopsija). UGES patogenezę lemia keletas veiksnių, įskaitant imunitetą slopinantį gydymą. UGES gydomas simptomiškai, įskaitant priepuolių gydymo priemones. Gali prireikti nutraukti gydymą imunitetą slopinančiais vaistiniaisiais preparatais arba sumažinti jų dozę.

Yra žinoma, kad gydymas L asparaginaze yra susijęs su UGES. Ataskaitiniu laikotarpiu RTT gavo pranešimų iš viso apie 24 UGES atvejus ir 5 leukoencefalopatijos atvejus, susijusius su E. coli L asparaginaze (n = 16), krizantaspaze (n = 4) arba nenurodytos rūšies L asparaginaze (n = 9). Asparaginazės paieška sistemoje „EudraVigilance“ (duomenų fiksavimo laikas: 2015 m. rugpjūčio 31 d.) pateikė 155 atvejų pranešimus su UGES pirmenybiniu terminu (proporcinio pranešimų faktoriaus (PPF) vertė – 50,92) ir 23 atvejų pranešimus apie leukoencefalopatiją (PPF vertė – 8,58). Nors sunku nustatyti konkretų asparaginazės priežastinį vaidmenį atsirandant UGES, atsižvelgiant į priežastines sąlygas ir kartu vartojamus vaistinius preparatus, negalima atmesti galimo asparaginazės vaidmens atsirandant UGES. Šią išvadą pagrindžia ir RTT atlikta literatūros apžvalga.

Remdamasis turimais saugumo duomenimis PRAC laikosi nuomonės, kad UGES turi būti įtrauktas į preparato informacinius dokumentus kaip „reto“ dažnumo nepageidaujama reakcija į vaistą ir pateiktas įspėjimas su papildoma informacija apie UGES simptomus ir apie priemones, kurių reikia imtis atsiradus UGES.

Todėl, atsižvelgdamas į pakeistame (-uose) PASP pateiktus duomenis, PRAC laikosi nuomonės, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra asparaginazės, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė CMD(h) pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-u) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl asparaginazės, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-iu) preparato (-u), kurio (-iu) sudėtyje yra asparaginazės, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-u) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra asparaginazės, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujasis tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas ~~perbrauktas~~)>

#### Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

„Gydant asparaginaze kartais gali atsirasti užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (žr. 4.8 skyrių). Šis sindromas magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) metu charakterizuojamas grįžtamaisiais (nuo kelių dienų iki mėnesių) pakitimais / edema, pirmiausia užpakalinėje smegenų srityje. Pagrindiniai UGES simptomai yra pakilęs kraujospūdis, traukuliai, galvos skausmas, pakitusi protinė būklė ir ūmus regėjimo sutrikimas (pirmiausia kortikalinis aklumas arba homoniminė hemianopsija). Nėra aišku, ar UGES sukelia asparaginazė, kartu vartojami vaistai ar esamos ligos. UGES gydomas simptomiškai, įskaitant priepuolių gydymo priemones. Gali prireikti nutraukti gydymą kartu vartojamais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais arba sumažinti jų dozę. Būtina specialisto konsultacija.“

- 4.8 skyrius

„Gydant asparaginazės turinčiais preparatais retais atvejais stebėtas užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES).“

#### Pakuotės lapelis

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant <preparato pavadinimas>

#### Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromą (kuriam būdingas galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir regėjimo sutrikimas) gali prireikti gydyti kraujospūdį mažinančiais vaistiniais preparatais, o atsiradus traukulių – vaistais nuo epilepsijos.

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

#### Nervų sistemos sutrikimai

**Retas šalutinis poveikis: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių**

– užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (būklė, kuriai būdingas galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir regėjimo sutrikimas).

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2016 m. balandžio mėn.
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. birželio 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. rugpjūčio 10 d.

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par asparagināzes periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) ir neiroloģisks sindroms, ko magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) raksturo atgriezeniski (no dažām dienām līdz mēnešiem) bojājumi/tūska, galvenokārt smadzeņu mugurējā apgabalā. *PRES* simptomi galvenokārt ietver paaugstinātu asinsspiedienu, krampju lēkmes, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas un akūtus redzes traucējumus (galvenokārt kortikālu aklumu vai homonīmu hemianopsiju). *PRES* patoģenēzē nozīme ir vairākiem faktoriem, tajā skaitā imūnsupresīvai terapijai. *PRES* ārstē simptomātiski, ietverot pasākumus jebkādu krampju lēkmju ārstēšanai. Var būt nepieciešama imūnsupresīvu zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana.

Zināms, ka ārstēšana ar L-asparagināzi ir saistīta ar (*PRES*). Ziņošanas periodā reģistrācijas apliecības īpašnieks ir saņēmis informāciju kopā par 24 *PRES* gadījumiem un 5 leikoencefalopātijas gadījumiem, kas saistīti vai nu ar *E. coli* L-asparagināzi (n=16), krisantaspāzi (n=4), vai nenoteiktu L-asparagināzi (n=9). Asparagināzes meklēšana *EudraVigilance* (Datu apkopošanas brīdis: 2015. gada 31. augusts) atrada 155 ziņojumus ar vēlamo terminu *PRES* (PRR vērtība 50,92) un 23 ziņojumus par leikoencefalopātiju (PRR vērtība 8,58). Lai gan ir grūti noteikt konkrētu asparagināzes cēlonisko nozīmi *PRES* attīstībā, ņemot vērā pakārtotos stāvokļus un vienlaicīgi lietotās zāles, potenciālo asparagināzes lomu *PRES* attīstībā nevar izslēgt. Šo secinājumu apstiprina arī literatūras apskats, ko veica reģistrācijas apliecības īpašnieks.

Pamatojoties uz pieejamajiem drošuma datiem *PRAC* uzskata, ka *PRES* jāiekļauj zāļu informācijā kā nevēlama zāļu blakusparādība ar biežumu „reti” un ir jāievieš brīdinājums sniegt papildu informāciju par *PRES* simptomiem un darbībām, kas veicamas *PRES* rašanās gadījumā.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ sniegtos datus, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas zāļu, kas satur asparagināzi, informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par asparagināzi, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur asparagināzi, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur asparagināzi, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**



Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)>

#### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

„Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) var rasties reti ārstēšanas laikā ar jebkuru asparagināzes preparātu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo sindromu magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) raksturo atgriezeniski (no dažām dienām līdz mēnešiem) bojājumi/tūska, galvenokārt smadzeņu mugurējā reģionā. PRES simptomi galvenokārt ietver paaugstinātu asinsspiedienu, krampju lēkmes, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas un akūtus redzes traucējumus (galvenokārt kortikālu aklumu vai homonīmu hemianopsiju). Nav zināms, vai PRES izraisa asparagināze, vienlaicīga ārstēšana vai pamatslimības. PRES ārstē simptomātiski, ietverot pasākumus jebkādu krampju lēkmju ārstēšanai. Var būt nepieciešama vienlaicīgi lietoto imūnsupresīvo zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana. Jākonsultējas ar speciālistu.”

- 4.8. apakšpunkts

„Retos gadījumos asparagināzi saturošu shēmu terapijas laikā novēroja mugurējo atgriezeniskas encefalopātijas sindromu (*PRES*).”

#### Lietošanas instrukcija

- 2. punkts - Kas Jums jāzina pirms <Zāļu nosaukums> lietošanas

#### Bīdīnājumi un piesardzība lietošanā

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroma (raksturīgas galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes un redzes zudums) gadījumā var būt nepieciešama asinsspiedienu pazeminošu zāļu lietošana un krampju lēkmju gadījumā - ārstēšana ar pretepilepsijas līdzekļiem.

- 4. punkts - Iespējamās blakusparādības

#### Nervu sistēmas traucējumi

#### Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (stāvoklis, kam raksturīgas galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes un redzes zudums).

### **III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

## Šis vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2016. gada aprīlis
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	11.06.2016.
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	10.08.2016.

## **Anness I**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal asparaginase, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) huwa sindrome newroloġika kkaratterizzata fl-immagni b'risonanza manjetika (MRI - magnetic resonance imaging) minn leżjonijiet/edema riversibbli (minn ftit jiem sa xhur), l-aktar fir-reġjun ta' wara tal-moħħ. Is-sintomi ta' PRES essenzjalment jinkludu pressjoni tad-demem għolja, aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, tibdil fl-istat mentali u indeboliment akut fil-vista (l-aktar, għama kortikali jew emjanopsija omonima). Diversi fatturi jidhru li għandhom rwol fil-patoġenesi ta' PRES, inkluż terapija immunosoppressiva. PRES jiġi kkurat għas-sintomi tiegħu, inkluż mizuri għall-kura ta' kwalunkwe aċċessjoni. Jista' jkun meħtieġ it-twaqqif jew it-tnaqqis fid-doza ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi.

Il-kura b'L-asparaginase hi magħrufa li hi assoċjata ma' (PRES). Matul il-perjodu ta' rappurtaġġ, il-MAH irċieva total ta' 24 każ ta' PRES u 5 każijiet ta' lewkoenċefalopatija assoċjati ma' jew E. coli L-asparaginase (n=16), crisantaspase (n=4) jew tip mhux speċifikat ta' L-asparaginase (n=9). Tfittxija fl-EudraVigilance għal asparaginase (Data Lock Point: 31 ta' Awwissu 2015) sabet 155 rapport bit-terminu ppreferut PRES (valur PRR 50.92) u 23 rapport ta' każijiet ta' lewkoenċefalopatija (valur PRR 8.58). Għalkemm huwa diffiċli li tiddetermina rwol kawżattiv ċert ta' asparaginase fl-iżvilupp ta' PRES, meta jiġu kkunsidrati l-kundizzjonijiet sottostanti u l-medikazzjonijiet li jkunu qed jittiehdu fl-istess hin, ir-rwol potenzjali ta' asparaginase fl-iżvilupp ta' PRES ma jistax jiġi eskluż. Din il-konkluzjoni giet appoġġjata wkoll mir-reviżjoni tal-letteratura mwettqa mill-MAH.

Ibbażat fuq dejta disponibbli dwar is-sigurtà, il-PRAC hu tal-fehma li PRES għandu jiġi inkluż fl-informazzjoni tal-prodott bħala reazzjoni avversa tal-mediċina bil-frekwenza "rari", u li għandha tiġi introdotta twissija biex tipprovi informazzjoni addizzjonali dwar is-sintomi ta' PRES u dwar il-mizuri li għandhom jittiehdu meta jseħħ PRES.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta pprezentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom asparaginase kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal asparaginase, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom asparaginase mhuwex mibdul soġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom asparaginase huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test gdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)>

#### **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

- **Sezzjoni 4.4**

"Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) jista' jseħh b'mod rari matul il-kura bi kwalunkwe asparaginase (ara sezzjoni 4.8). Dan is-sindrome huwa kkaratterizzat fl-immagni b'rizonanza manjetika (MRI - magnetic resonance imaging) minn leżjonijiet/edema riversibbli (minn ftit jiem sa xhur), l-aktar fir-reġjun ta' wara tal-moħħ. Is-sintomi ta' PRES essenzjalment jinkludu pressjoni tad-demem għolja, aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, tibdil fl-istat mentali u indeboliment akut fil-vista (l-aktar għama kortikali jew emjanopsija omonima). Mhuwiex ċar jekk il-PRES jiġix ikkawżat minn asparaginase, kura fl-istess ħin jew mill-mard sottostanti. PRES jiġi kkurat għas-sintomi tiegħu, inkluż miżuri għall-kura ta' kwalunkwe aċċessjoni. Jista' jkun meħtieġ it-twaqqif jew it-tnaqqis fid-doża ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi mogħtijin fl-istess. Għandu jinkiseb parir espert."

- **Sezzjoni 4.8**

"F'każijiet rari, ġie osservat sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES) matul korsijiet ta' terapija li kien fihom asparaginase."

#### **Fuljett ta' Tagħrif**

- Sezzjoni 2 - X'għandek tkun taf qabel ma tinghata <Product Name>

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Is-sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (ikkaratterizzat minn uġiġħ ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf tal-vista) jista' jkun jeħtieġ mediċini li jnaqqsu l-pressjoni tad-demem, u fil-każ ta' aċċessjoni, kura antiepilettika.

- Sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli:

#### Disturbi fis-sistema nervuża

#### Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (kundizzjoni kkaratterizzata minn uġiġħ ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf tal-vista).

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**



## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	April 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazżjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	11 ta' Ġunju 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	10 ta' Awwissu 2016

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor asparaginase, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is een neurologisch syndroom dat bij beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) gekenmerkt wordt door reversibele (van enkele dagen tot maanden) letsels/oedemen, voornamelijk posterieur in de hersenen. Symptomen van PRES zijn hoofdzakelijk verhoogde bloeddruk, insulden, hoofdpijn, veranderingen in de gemoedstoestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie). Verschillende factoren lijken een rol te spelen bij de pathogenese van PRES, waaronder immunosuppressieve therapie. PRES wordt symptomatisch behandeld, waaronder maatregelen ter behandeling van insulden. Stopzetting of een dosisverlaging van immunosuppressiva kan noodzakelijk zijn.

Het is bekend dat behandeling met L-asparaginase in verband wordt gebracht met PRES. Tijdens de rapporteringsperiode heeft de vergunninghouder in totaal 24 meldingen van PRES en 5 meldingen van leuko-encefalopathie ontvangen die verband hielden met E. coli L-asparaginase (n=16), crisantaspase (n=4) of een niet-gespecificeerd merk van L-asparaginase (n=9). Een zoekopdracht naar asparaginase in EudraVigilance (datum van afsluiting van de gegevensverzameling: 31 augustus 2015) leverde 155 gevalsbeschrijvingen met de voorkeursterm PRES op (PRR-waarde: 50,92) en 23 gevalsbeschrijvingen van leuko-encefalopathie (PRR-waarde: 8,58). Hoewel moeilijk te bepalen valt of asparaginase een bepaalde oorzakelijke rol speelt bij het ontstaan van PRES, rekening houdend met de onderliggende aandoeningen en gelijktijdige medicatie, kan de mogelijke rol van asparaginase bij het ontstaan van PRES niet worden uitgesloten. Deze conclusie werd ook ondersteund door het literatuuronderzoek dat door de vergunninghouder werd uitgevoerd.

Op basis van de beschikbare veiligheidsgegevens is het PRAC van mening dat PRES in de productinformatie dient te worden opgenomen als bijwerking met “zelden” als frequentie en dat er tevens een waarschuwing dient te worden opgenomen om meer informatie te verstrekken over de symptomen van PRES en de te nemen maatregelen wanneer PRES optreedt.

Rekening houdend met de gegevens in de beoordeelde PSUR's, is het PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die asparaginase bevatten, gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor asparaginase is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) asparaginase bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die asparaginase bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

**“Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) kan in zeldzame gevallen voorkomen tijdens behandeling met een asparaginase (zie rubriek 4.8). Dit syndroom wordt bij beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) gekenmerkt door reversibele (van enkele dagen tot maanden) letsels/oedemen, voornamelijk posterieur in de hersenen. Symptomen van PRES zijn hoofdzakelijk verhoogde bloeddruk, insulten, hoofdpijn, veranderingen in de gemoedstoestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie). Het is onduidelijk of PRES wordt veroorzaakt door asparaginase, gelijktijdige behandeling of de onderliggende ziekten. PRES wordt symptomatisch behandeld, waaronder maatregelen ter behandeling van insulten. Stopzetting of een dosisverlaging van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva kan noodzakelijk zijn. Er dient deskundig advies te worden ingewonnen.”**

- Rubriek 4.8

**“In zeldzame gevallen is posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) waargenomen tijdens behandeling met regimes die asparaginase bevatten.”**

Bijsluiter

- Rubriek 2 – Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

**Bij posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, aanvallen en verminderd gezichtsvermogen) kan behandeling met bloeddrukverlagende middelen en, in geval van aanvallen, middelen tegen epilepsie (anti-epileptica) nodig zijn.**

- Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen:

Zenuwstelselaandoeningen

Bijwerkingen die zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

**- Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (een aandoening gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, aanvallen en verminderd gezichtsvermogen).**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	April 2016
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 juni 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 augustus 2016

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**



## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for asparaginase er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) er et nevrologisk syndrom som karakteriseres ved magnetisk resonanstomografi (MRI) ved reversible (fra noen få dager til måneder) lesjoner/ødem, primært i posteriort område av hjernen. Symptomene på PRES omfatter i hovedsak forhøyet blodtrykk, anfall, hodepine, endret psykisk tilstand og akutte synsforstyrrelser (primært kortikal blindhet eller homonym hemianopsi). Flere faktorer ser ut til å spille en rolle for patogenesen av PRES, inkludert immunsuppressiv terapi. PRES behandles symptomatisk, inkludert tiltak for å behandle eventuelle anfall. Seponering eller dosereduksjon av immunsuppressive legemidler kan være nødvendig.

L-asparaginasebehandling er kjent for å være forbundet med (PRES). I løpet av rapporteringsperioden har innehaveren av markedsføringstillatelsen mottatt varsel om til sammen 24 tilfeller av PRES og 5 tilfeller av leukoencefalopati forbundet med enten E. coli L-asparaginase (n=16), crisantaspase (n=4) eller et uspesifisert merke av L-asparaginase (n=9). Ved et søk i EudraVigilance for asparaginase (dato for låsing av bivirkningsdatabasen: 31. august 2015) ble det funnet 155 kasusrapporter med foretrukket term PRES (PRR-verdi 50,92) og 23 kasusrapporter av leukoencefalopati (PRR-verdi 8,58). Selv om det er vanskelig å bestemme en sikker årsaksrolle for asparaginase ved utvikling av PRES, kan asparaginases potensielle rolle ved utvikling av PRES ikke utelukkes når det tas hensyn til de underliggende forholdene og samtidige legemidler. Denne konklusjonen ble også støttet av dokumentasjonsevalueringen utført av innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Basert på tilgjengelige sikkerhetsdata mener PRAC at PRES bør inkluderes i produktinformasjonen som en bivirkning med "sjelden" frekvens, og at det skal settes inn en advarsel som gir ytterligere informasjon om symptomene på PRES og på tiltakene som skal treffes når PRES oppstår.

I betraktning av dataene som presenteres i de evaluerte sikkerhetsoppdateringsrapportene, mente PRAC at produktinformasjonen for legemidler som inneholder asparaginase burde endres.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for asparaginase mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder asparaginase er uendret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder asparaginase er godkjent i EU, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal inkluderes i de aktuelle delene av produktinformasjon (ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst ~~strek gjennom~~)>

Preparatomtale

- Punkt 4.4

**“Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) kan oppstå i sjeldne tilfeller under behandling med en asparaginase (se punkt 4.8). Dette syndromet karakteriseres ved magnetisk resonanstomografi (MRI) ved reversible (fra noen få dager til måneder) lesjoner/ødem, primært i posterior område av hjernen. Symptomene på PRES omfatter i hovedsak forhøyet blodtrykk, anfall, hodepine, endret psykisk tilstand og akutte synsforstyrrelser (primært kortikal blindhet eller homonym hemianopsi). Det er uklart om PRES forårsakes av asparaginase, samtidig behandling eller de underliggende sykdommene. PRES behandles symptomatisk, inkludert tiltak for å behandle eventuelle anfall. Seponering eller dosereduksjon av samtidig administrerte immunsuppressive legemidler kan være nødvendig. En bør søke veiledning fra ekspert.”**

- Punkt 4.8

**“I sjeldne tilfeller har posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) vært observert ved bruk av behandlingsregimer som inneholder asparaginase.”**

Pakningsvedlegg

- Punkt 2 – Hva du må vite før du bruker <Produktnavn>

Advarsler og forsiktighetsregler

**Posterior reversibel encefalopati-syndrom (karakterisert ved hodepine, forvirring, anfall og synstap) kan kreve behandling med blodtrykksenkende legemidler og, i tilfelle anfall, behandling med antiepileptika.**

- Punkt 4 – Mulige bivirkninger:

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

**– Posterior reversibel encefalopati-syndrom (en lidelse som karakteriseres ved hodepine, forvirring, anfall og synstap).**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	April 2016
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. juni 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringsøknad):	10. august 2016

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących asparaginazy, wnioski naukowe są następujące:

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) jest zespołem neurologicznym, który w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego charakteryzuje się przemijającymi (trwającymi od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami (obrzękiem), głównie w tylnej części mózgu. Objawy zespołu PRES obejmują przede wszystkim podwyższone ciśnienie tętnicze, drgawki, ból głowy, zmiany stanu psychicznego i ostre zaburzenia widzenia (głównie ślepota korowa lub niedowidzenie połowicze jednoimienne). W patogenezie zespołu PRES rolę odgrywa prawdopodobnie kilka czynników, w tym leczenie immunosupresyjne. Zespół PRES należy leczyć objawowo, w tym zastosować leczenie wszelkiego rodzaju drgawek. Może być konieczne zmniejszenie dawek produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym lub ich odstawienie.

Wiadomo, że leczenie L-asparaginazą jest związane z zespołem PRES. W okresie raportowania podmiot odpowiedzialny otrzymał zgłoszenia w sumie 24 przypadków wystąpienia zespołu PRES i 5 przypadków leukoencefalopatii związanych ze stosowaniem L-asparaginazy otrzymanej z *E. coli* (n=16), kryzantaspazy (n=4) lub L-asparaginazy nieokreślonego pochodzenia (n=9). Podczas wyszukiwania hasła „asparaginaza” w systemie EudraVigilance (zamknięcie okresu zbierania danych: 31 sierpnia 2015 r.) znaleziono 155 zgłoszeń zawierających termin preferowany „PRES” (wartość współczynnika PRR 50,92) i 23 zgłoszenia zawierające termin „leukoencefalopatia” (wartość współczynnika PRR 8,58). Pomimo że jednoznaczne określenie przyczynowej roli asparaginazy w rozwoju zespołu PRES jest trudne, po uwzględnieniu chorób zasadniczych i jednocześnie stosowanych leków nie można wykluczyć roli asparaginazy w rozwoju zespołu PRES. Wnioski te potwierdza również przegląd piśmiennictwa przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, komitet PRAC jest zdania, że zespół PRES należy wprowadzić do druków informacyjnych, jako działanie niepożądane o częstotliwości występowania „rzadko”, i że należy dodać ostrzeżenie zawierające dodatkowe informacje na temat objawów zespołu PRES i działań, które należy podjąć w razie jego wystąpienia.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w zweryfikowanych raportach PSUR, komitet PRAC uznaje, że konieczne jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących produktów leczniczych zawierających asparaginazę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących asparaginazy grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną asparaginazę, pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające asparaginazę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

**Aneks II**  
**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego**  
**(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**



Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)>

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

**„W trakcie leczenia jakkolwiek asparaginaza rzadko mogą wystąpić przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) (patrz punkt 4.8). W obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego zespół ten charakteryzuje się przemijającymi (trwającymi od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami (obrzękiem), głównie w tylnej części mózgu. Objawy zespołu PRES obejmują przede wszystkim podwyższone ciśnienie tętnicze, drgawki, ból głowy, zmiany stanu psychicznego i ostre zaburzenia widzenia (głównie ślepotą korowa lub niedowidzenie połowicze jednoimienne). Nie wiadomo, czy zespół PRES jest wywołwany stosowaniem asparaginazy, jednoczesnym leczeniem innymi produktami, czy jest powodowany przez choroby zasadnicze. Zespół PRES należy leczyć objawowo, w tym należy wdrożyć leczenie wszelkiego rodzaju drgawek. Może być konieczne zaprzestanie stosowania lub zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym. Należy zasięgnąć porady specjalisty.”**

- Punkt 4.8

**„Rzadko w trakcie leczenia z zastosowaniem schematów zawierających asparaginazę obserwowano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES).”**

#### Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 – Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa leku>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Jeśli wystąpi zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (objawiający się bólem głowy, splątaniem, drgawkami i utratą wzroku), może być konieczne zastosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze, a jeśli wystąpią drgawki, leczenie przeciwpadaczkowe.**

- Punkt 4 – Możliwe działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 pacjentów):

**- zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (stan chorobowy objawiający się bólem głowy, splątaniem, drgawkami i utratą wzroku).**

**Aneks III**  
**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	kwiecień 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11 czerwca 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10 sierpnia 2016 r.

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)  
autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para asparaginase, as conclusões científicas são as seguintes:

A síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) é uma síndrome neurológica caracterizada na ressonância magnética (RM) por lesões/edema reversíveis (de alguns dias a meses), principalmente na zona posterior do cérebro. Os sintomas da PRES incluem essencialmente tensão arterial elevada, convulsões, cefaleias, alterações no estado mental e compromisso visual agudo (principalmente cegueira cortical ou hemianópsia homónima). Diversos fatores parecem desempenhar um papel na patogénese da PRES, incluindo a terapêutica imunossupressora. A PRES é tratada sintomaticamente, incluindo medidas para tratar quaisquer convulsões. Pode ser necessário proceder à descontinuação ou redução da dose de medicamentos imunossupressores.

O tratamento com L-asparaginase é conhecido por estar associado à PRES. Durante o período de notificação, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) recebeu um total de 24 casos de PRES e 5 casos de leucoencefalopatia associada quer a E. coli L-asparaginase (n=16), crisantaspase (n=4) quer a um tipo não específico de L-asparaginase (n=9). Uma pesquisa em EudraVigilance para asparaginase (*Data Lock Point*: 31 de agosto de 2015) encontrou 155 notificações de casos com o termo preferido PRES (valor da taxa de notificação proporcional: 50,92) e 23 notificações de casos de leucoencefalopatia (valor de taxa de notificação proporcional: 8,58). Apesar de ser difícil determinar com toda a certeza que asparaginase leva ao desenvolvimento da PRES, tendo em conta as condições subjacente e os medicamentos concomitantes, o potencial papel de asparaginase no desenvolvimento da PRES não pode ser excluído. Esta conclusão também foi apoiada pela revisão bibliográfica realizada pelo titular da AIM.

Com base nos dados de segurança disponíveis, o PRAC é da opinião que a PRES deve ser incluída na informação do medicamento como uma reação adversa medicamentosa com a frequência “rara” e que deve ser inserida uma advertência para ser fornecida mais informação sobre os sintomas da PRES e as medidas a tomar quando ocorrer a PRES.

Por conseguinte, face aos dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento dos medicamentos contendo asparaginase foram justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a asparaginase, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) asparaginase se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm asparaginase estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)  
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a serem incluídas nas secções relevantes das informações do produto** (novo texto sublinhado e em negrito texto, excluído tachar)>

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

**“Raramente, pode ocorrer a síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) durante o tratamento com qualquer asparaginase (ver secção 4.8). Esta síndrome caracteriza-se, na ressonância magnética (RM), por lesões/edema reversíveis (de alguns dias a meses), principalmente na zona posterior do cérebro. Os sintomas da PRES incluem essencialmente tensão arterial elevada, convulsões, cefaleias, alterações no estado mental e compromisso visual agudo (principalmente cegueira cortical ou hemianópsia homónima). Não é claro se a PRES é causada pela asparaginase, pelo tratamento concomitante ou pelas doenças subjacentes. A PRES é tratada sintomaticamente, incluindo medidas para tratar quaisquer convulsões. Pode ser necessário proceder à descontinuação ou redução da dose de medicamentos imunossupressores administrados concomitantemente. Deve procurar-se aconselhamento médico especializado.”**

- Secção 4.8

**“Em casos raros, foi observada uma síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) durante a terapêutica com regimes contendo asparaginase.”**

Folheto Informativo

- Secção 2 - O que precisa de saber antes de lhe ser administrado <Nome do Medicamento>

Advertências e precauções

**A síndrome de encefalopatia posterior reversível (caracterizada por dor de cabeça, confusão, convulsões e perda visual) pode exigir medicação para baixar a tensão arterial e, em caso de convulsões, um tratamento antiepilético.**

- Secção 4 – Efeitos secundários possíveis:

Doenças do sistema nervoso

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

**- Síndrome de encefalopatia posterior reversível (uma condição caracterizada por dor de cabeça, confusão, convulsões e perda visual).**

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**



## **Calendário para a implementação da presente posição**

Adoção da posição do CMDh:	Abril de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de junho de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de agosto de 2016

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor  
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru asparaginază, concluziile științifice sunt următoarele:

Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) este un sindrom neurologic caracterizat la examenul de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) prin leziuni/edem reversibile (între câteva zile și câteva luni), în principal în regiunea posterioară a creierului. Simptomele SLPR includ, în esență, hipertensiune arterială, crize convulsive, cefalee, modificări ale stării mintale și afectare acută a vederii (în principal cecitate corticală sau hemianopsie omonimă). Mai mulți factori par să aibă un rol în patogeneza SLPR, inclusiv terapia imunosupresoare. SLPR se tratează simptomatic, inclusiv măsurile pentru tratamentul oricăror crize convulsive. Poate fi necesară întreruperea sau reducerea dozei medicamentelor imunosupresoare.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu L-asparaginază se asociază cu (SLPR). În perioada de raportare, DAPP a primit un total de 24 de raportări de cazuri de SLPR și 5 raportări de cazuri de leucoencefalopatie asociată cu L-asparaginaza E. coli (n = 16), crisantaspază (n = 4) sau un tip nespecificat de L-asparaginază (n = 9). O căutare în baza de date EudraVigilance pentru asparaginază (momentul blocării datelor: 31 august 2015) a returnat 155 de raportări de cazuri cu termenul preferat SLPR (valoarea PRR [proportional reporting ratio (raportul proporțional al raportărilor)] 50,92) și 23 de raportări de cazuri de leucoencefalopatie (valoarea PRR 8,58). Cu toate că este dificilă stabilirea unui rol cauzator cert al asparaginazei în ceea ce privește apariția SLPR, ținând seama de afecțiunile subiacente și medicamentele concomitente, nu poate fi exclus rolul potențial al asparaginazei în ceea ce privește apariția SLPR. Această concluzie este susținută și de analiza literaturii de specialitate efectuată de DAPP.

Pe baza datelor disponibile referitoare la siguranță, PRAC a considerat că SLPR trebuie inclus în informațiile referitoare la produs ca reacție adversă la medicament, cu frecvența „rare” și că trebuie introdusă o atenționare care să furnizeze informații suplimentare cu privire la simptomele SLPR și măsurile care trebuie luate în cazul apariției SLPR.

Prin urmare, pe baza datelor prezentate în RPAS-urile analizate, PRAC a considerat că se impun modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin asparaginază.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru asparaginază, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin asparaginază este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin asparaginază sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament**  
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

- **Pct. 4.4**

**„Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) poate apărea în rare cazuri în cursul tratamentului cu orice asparaginază (vezi pct. 4.8). Acest sindrom este caracterizat la examenul de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) prin leziuni/edem reversibile (între câteva zile și câteva luni), în principal în regiunea posterioară a creierului. Simptomele SLPR includ, în esență, hipertensiune arterială, crize convulsive, cefalee, modificări ale stării mintale și afectare acută a vederii (în principal cecitate corticală sau hemianopsie omonimă). Nu sunt date suficiente pentru a afirma dacă SLPR este determinat de asparaginază, tratamentul concomitent sau bolile subiacente. SLPR se tratează simptomatic, inclusiv măsurile pentru tratamentul oricăror crize convulsive. Poate fi necesară întreruperea sau reducerea dozei medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent.**

**Trebuie solicitat sfatul experților.”**

- **Pct. 4.8**

**„S-au observat cazuri rare de sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) în timpul administrării schemelor de tratament ce conțin asparaginază.”**

#### **Prospect**

- **Pct. 2 - Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze <denumirea produsului>**

##### **Atenționări și precauții**

**Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (caracterizat prin durere de cap, confuzie, crize convulsive și pierdere a vederii) poate necesita medicamente pentru reducerea tensiunii arteriale și, în caz de crize convulsive, tratament antiepileptic.**

- **Pct. 4 - Reacții adverse posibile:**

##### **Tulburări ale sistemului nervos**

**Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):**

**- sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (o afecțiune caracterizată prin durere de cap, confuzie, crize convulsive și pierdere a vederii).**

### **Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Aprilie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 iunie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 august 2016

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**



## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre asparaginázu sú vedecké závery nasledovné:

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) je neurologický syndróm pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MRI) charakteristický reverzibilnými (od niekoľkých dní až mesiace) léziami/edémom, predovšetkým v posteriórnej oblasti mozgu. Príznaky PRES v zásade zahŕňajú zvýšený tlak krvi, záchvaty, bolesti hlavy, zmeny duševného stavu a akútne poškodenia zraku (predovšetkým kortikálnu slepotu alebo homonymnú hemianopsiu). V patogenéze PRES zohráva rolu niekoľko faktorov, vrátane imunosupresívnej liečby. PRES sa lieči systematicky vrátane opatrení na liečbu záchvatov. Môže byť nevyhnutné prerušenie liečby alebo zníženie dávky imunosupresívnych liekov.

O liečbe L-asparaginázou je známe, že môže súvisieť s (PRES). Počas sledovaného obdobia držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorization Holder, MAH) mal celkovo 24 prípadov PRES a 5 prípadov leukoencefalopatie súvisiacej buď s E. coli L-asparaginázou (n=16), krizantaspázou (n=4) alebo neočakávaným typom L-asparaginázy (n=9). Pri vyhľadávaní v EudraVigilance pre asparaginázu (ukončenie zberu údajov „Data Lock Point“: 31. august 2015) sa zistilo 155 nahlásených prípadov s preferovaným termínom PRES (hodnota PRR 50,92) a 23 nahlásených prípadov leukoencefalopatie (hodnota PRR 8,58). Aj keď je ťažké stanoviť určitú príčinnú úlohu asparaginázy pri vývoji PRES, keď vezmeme do úvahy základné ochorenie a súbežne užívané lieky, nie je možné možnú rolu asparaginázy pri vývoji PRES vylúčiť. Tento záver podporil aj prehľad literatúry, ktorý uskutočnil držiteľ rozhodnutia o registrácii.

Na základe dostupných bezpečnostných údajov PRAC zastáva názor, že do informácií o produkte sa musí zaradiť PRES ako nežiaduca reakcia na liek, pričom sa výskyt uvedie ako „zriedkavý“, a musí sa uviesť upozornenie, kde budú ďalšie informácie o príznakoch PRES a o opatreniach, ktoré treba prijať, ak sa PRES objaví.

Preto s ohľadom na predložené údaje v posudzovaných PSUR PRAC považuje zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce asparaginázu za oprávnené.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre asparaginázu je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) asparaginázu je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce asparaginázu, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek  
(lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)>

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

„V zriedkavých prípadoch sa môže počas liečby asparaginázou objaviť syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (pozri časť 4.8). Tento syndróm je pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MRI) charakteristický reverzibilnými (od niekoľkých dní až mesiace) léziami/edémom, predovšetkým v posteriórnej oblasti mozgu. Príznaky PRES v zásade zahŕňajú zvýšený tlak krvi, záchvaty, bolesti hlavy, zmeny duševného stavu a akútne poškodenia zraku (predovšetkým kortikálnu slepotu alebo homonymnú hemianopsiu). Nie je jasné, či PRES spôsobuje asparagináza, súbežná liečba alebo pôvodné ochorenie. PRES sa lieči systematicky, vrátane opatrení na liečbu záchvatov. Môže byť nevyhnutné prerušenie liečby alebo zníženie dávky súbežne podávaných imunosupresívnych liekov. Je potrebné poradiť sa s odborníkom.“

- Časť 4.8

„V zriedkavých prípadoch sa počas liečby v režimoch, ktoré obsahovali aspariginázu, vyskytol syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES).“

#### Príbalové informácie

- Časť 2 - Čo musíte vedieť pre podaním lieku <názov lieku>

#### Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (charakteristický bolesťami hlavy, zmätenosťou, záchvatmi a stratou zraku) môže vyžadovať lieky na zníženie tlaku krvi a v prípade záchvatu antiepileptickú liečbu.

- Časť 4 - Možné vedľajšie účinky:

#### Poruchy nervového systému

#### Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť 1 z 1 000 ľudí):

- Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (charakteristický bolesťami hlavy, zmätenosťou, záchvatmi a stratou zraku).

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Apríl 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. jún 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. augusta 2016

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevaajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za asparaginazo so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je nevrološki sindrom, ki se pri slikanju z magnetno resonanco (MRI) kaže kot reverzibilne (od nekaj dni do nekaj mesecev) lezije/edemi, predvsem v posteriornem delu možganov. Simptomi PRES v glavnem vključujejo zvišan krvni tlak, epileptične napade, glavobole, spremembe duševnega stanja in akutne poškodbe vida (predvsem kortikalno slepoto ali homonimno hemianopsijo). Pri patogenezi PRES so vključeni različni dejavniki, med drugim imunosupresivno zdravljenje. PRES se zdravi simptomatsko, vključno z ukrepi za zdravljenje epileptičnih napadov. Morda bo potrebna prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka imunosupresivnih zdravil.

Znano je, da je zdravljenje z L-asparaginazo povezano s PRES. V obdobju poročanja je imetnik dovoljenja za promet prejel skupno 24 primerov PRES in 5 primerov levkoencefalopatije, povezane bodisi z E. coli L-asparaginazo (n = 16), krizantaspazo (n = 4) ali nedoločeno vrsto L-asparaginaze (n = 9). Iskanje v bazi EudraVigilance za asparaginazo (datum zaključka vnosa podatkov: 31. avgust 2015) je pokazalo 155 poročil o primerih s prednostnim izrazom PRES (vrednost PRR 50,92) in 23 poročil o primerih levkoencefalopatije (vrednost PRR 8,58). Čeprav je težko z gotovostjo potrditi vzročno vlogo asparaginaze pri razvoju PRES, ob upoštevanju prisotnih bolezni in sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili, potencialne vloge asparaginaze pri razvoju PRES ni mogoče izključiti. Ta zaključek je podprl tudi pregled literature, ki ga je opravil imetnik dovoljenja za promet.

Glede na razpoložljive podatke o varnosti je PRAC mnenja, da bi bilo treba PRES vključiti v informacije o zdravilu kot neželeni učinek zdravil s pogostnostjo »redki«, in da bi bilo treba uvesti opozorilo, da se zagotovijo dodatne informacije o simptomih PRES in ukrepih, ki jih je treba sprejeti, če se pojavi PRES.

Zato je glede na predstavljene podatke v pregledanih PSUR odbor PRAC menil, da so bile spremembe podatkov o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo asparaginazo, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za asparaginazo skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) asparaginazo nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo asparaginazo, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet  
po nacionalnem postopku**



**Spremembe za vključitev v zadevna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavje 4.4

»Med zdravljenjem z asparaginazo se lahko redko pojavi sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (glejte poglavje 4.8). Ta sindrom se pri slikanju z magnetno resonanco (MRI) kaže kot reverzibilne (od nekaj dni do nekaj mesecev) lezije/edemi, primarno v posteriornem delu možganov. Simptomi PRES v glavnem vključujejo zvišan krvni tlak, epileptične napade, glavobole, spremembe duševnega stanja in akutne poškodbe vida (predvsem kortikalno slepoto ali homonimno hemianopsijo). Ni jasno, ali je PRES posledica asparaginaze, sočasnega zdravljenja ali prisotnih bolezni. PRES se zdravi simptomatsko, vključno z ukrepi za zdravljenje epileptičnih napadov. Morda bo potrebna prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka sočasno uporabljenih imunosupresivnih zdravil. Treba je poiskati strokovno mnenje.«

- Poglavje 4.8

»V redkih primerih se je med režimi zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo asparaginazo, pojavil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).«

#### **Navodilo za uporabo**

- Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo <ime zdravila>

Opozorila in previdnostni ukrepi

**Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (kaže se z glavobolom, zmedenostjo, epileptičnimi napadi in izgubo vida) lahko zahteva jemanje zdravil za znižanje krvnega tlaka in, v primeru epileptičnih napadov, zdravljenje z antiepileptiki.**

- Poglavje 4 – Možni neželeni učinki:

Bolezni živčevja

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ do 1 od 1.000 bolnikov):

**– Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (za bolezen so značilni glavobol, zmedenost, epileptični napadi in izguba vida).**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Odločitev skupine CMDh:	April 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	11. junij 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. avgust 2016

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande  
för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för asparaginas dras följande vetenskapliga slutsatser:

Posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) är ett neurologiskt syndrom som på magnetisk resonanstomografi (MR) ses som reversibla (från några dagar till månader) lesioner/ödem, i första hand i hjärnans bakre område. Symtom på PRES omfattar i huvudsak förhöjt blodtryck, krampanfall, huvudvärk, förändringar av mental status och akut synnedbjudning (i första hand kortikal blindhet eller homonym hemianopsi). Flera faktorer tycks ha betydelse i patogenesen av PRES, inklusive immunsuppressiv behandling. PRES behandlas symtomatiskt, inklusive åtgärder för att behandla krampanfall. Utsättning eller dosminskning av immunsuppressiva läkemedel kan vara nödvändig.

Det är känt att behandling med L-asparaginas associeras med PRES. Under rapporteringsperioden har innehavaren av godkännandet för försäljning fått information om totalt 24 fall av PRES och 5 fall av leukoencefalopati som associeras med antingen E. coli L-asparaginas (n=16), krisantaspas (n=4) eller ett ospecificerat varumärke av L-asparaginas (n=9). En sökning i EudraVigilance av asparaginas (DLP [Data Lock Point]: 31 augusti 2015) visade 155 fallrapporter med den föredragna termen PRES (PRR-värde 50,92) och 23 fall av leukoencefalopati (PRR-värde 8,58). Även om det är svårt att fastställa om asparaginas har en särskild betydelse vid utvecklingen av PRES, med hänsyn till underliggande tillstånd och samtidiga läkemedel, kan den eventuella betydelsen av asparaginas vid utveckling av PRES inte uteslutas. Denna slutsats fick också stöd i den litterära granskning utförd av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Baserat på tillgängliga säkerhetsdata anser PRAC att PRES ska inkluderas i produktinformationen som en biverkning med frekvensen ”sällsynt” och att en varning ska läggas till för att ge ytterligare information om symtomen på PRES och vilka åtgärder som ska vidtas om PRES uppstår.

Med tanke på de data som presenteras i den granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) ansåg PRAC att förändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller asparaginas är motiverade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för asparaginas anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller asparaginas är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller asparaginas för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet  
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i de relevanta avsnitten i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, ~~borttagen text genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

**”Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) kan i sällsynta fall uppstå under behandling med asparaginas (se avsnitt 4.8). Detta syndrom ses på magnetisk resonanstomografi (MR) som reversibla (från några dagar till månader) lesioner/ödem, i första hand i hjärnans bakre område. Symtom på PRES omfattar i huvudsak förhöjt blodtryck, krampanfall, huvudvärk, förändringar av mental status och akut synnedläggning (i första hand kortikal blindhet eller homonym hemianopsi). Det är inte fastställt om PRES orsakas av asparaginas, samtidig behandling eller de underliggande sjukdomarna. PRES behandlas symtomatiskt, inklusive åtgärder för att behandla krampanfall. Utsättning eller dosminskning av samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel kan vara nödvändig. Expertråd ska sökas.”**

- Avsnitt 4.8

**”I sällsynta fall har posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) observerats under behandling med regimer som innehåller asparaginas.”**

Bipacksedel

- Avsnitt 2 – Vad du behöver veta innan du ges <Läkemedlets namn>

Varningar och försiktighet

**Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (kännetecknas av huvudvärk, förvirring, krampanfall och ~~synnedläggnings~~synbortfall) kan kräva behandling med blodtryckssänkande läkemedel och vid krampanfall behandling med epilepsiläkemedel.**

- Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

**- Posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (ett tillstånd som kännetecknas av huvudvärk, förvirring, krampanfall och ~~synnedläggnings~~synbortfall).**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**



## Tidtabell för implementering detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	April 2016
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 juni 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 augusti 2016