



|                                      |            |             |
|--------------------------------------|------------|-------------|
| Stálé zastoupení ČR při EU<br>BRUSEL |            |             |
| Došlo:                               | 27-07-2017 | Ref.<br>SEB |
| Číslo:                               | 5157/2017  | Přílohy: 2  |

V Bruselu dne 26.7.2017  
C(2017) 5434 final

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 26.7.2017

týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku  
„Busulfanum“, v rámci článku 107e směrnice Evropského parlamentu a Rady  
2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 26.7.2017

**týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „Busulfanum“, v rámci článku 107e směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkající se humánních léčivých přípravků<sup>1</sup>, a zejména na čl. 34 odst. 1 a článek 107g uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 23. březen 2017,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Byly předloženy pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti týkající se léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku. Tyto zprávy posoudil Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv s ohledem na to, zda by dotčené registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.
- (3) Z vědeckého posouzení Výboru pro humánní léčivé přípravky, jehož závěry jsou uvedeny v příloze I tohoto rozhodnutí, vyplývá, že by mělo být přijato rozhodnutí o změně registrací dotčeného léčivého přípravku.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

**PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:**

### *Článek 1*

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze I vnitrostátní registrace léčivých přípravků obsahujících „Busulfanum“.

### *Článek 2*

Vnitrostátní registrace léčivých přípravků obsahujících „Busulfanum“ se změní na základě změn souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedených v příloze II.

---

<sup>1</sup> Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

*Článek 3*

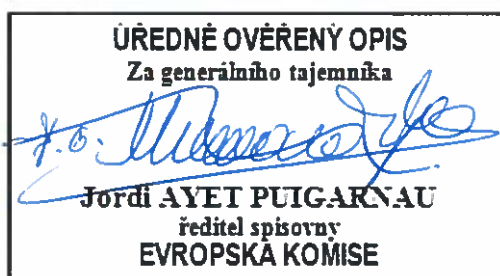
Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 26.7.2017.

*Za Komisi*

*Xavier PRATS MONNÉ*

*generální ředitel*





**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) pro busulfan, dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě dat prezentovaných v hodnoceném PSUR má výbor PRAC za to, že změny v informaci o přípravku léčivých přípravků obsahujících busulfan jsou opodstatněné.

V literatuře bylo celkem publikováno sedm případů týkajících se poruch dentálního vývoje. Jeden článek byl zaměřen na studium role busulfanu v abnormálním vývoji zubních kořenů u juvenilních potkanů; jedna přehledová práce se zabývala dvěma případy imunodeficiencí léčených busulfanem a cyklofosfamidem, u nichž byla nutná ortodontická dentální léčba; další 2 články byly hlášení o případech hypoplasie zárodků permanentních zubů; jedna práce hodnotila dlouhodobé účinky cytotoxické léčby se závěrem, že ageneze zubů se vyskytovala častěji u pacientů léčených busulfanem a cyklofosfamidem; další byla studie zahrnující 81 pacientů, z níž vyplynulo, že busulfan je z hlediska poruchy vývoje zubů stejně toxický, jako celotělové ozařování; a nakonec poslední studie rizikových faktorů pro vznik anomálií při formování zubů u pediatrických pacientů s nádorovým onemocněním došla k závěru, že skupinou s vysokým rizikem ageneze zubů byla skupina pacientů mladších 4 let podstupujících vysokodávkovanou chemoterapii. Na základě posouzení těchto publikací byl potvrzen kauzální vztah busulfanu a vzniku hypoplasie zubní tkáně. Proto je třeba přidat „hypoplazii zubů“ do informací o přípravku a to u obou lékových forem.

V literatuře i po uvedení přípravku na trh byla hlášena Interakce busulfanu a metronidazolu. Jedná se především o studii této interakce ve třech skupinách pacientů, přičemž ve skupině užívající během léčby busulfanem profylakticky metronidazol byly pozorovány vyšší plazmatické hladiny busulfanu než u skupin bez metronidazolu. Proto má být tato interakce přidána do informací o přípravku obou lékových forem.

Možnost interakce s deferasiroxem nebyla potvrzena a tento bezpečnostní signál lze uzavřít. Signál vznikl na základě jednotlivého případu publikovaného v literatuře a žádné další případy hlášeny nebyly. Neexistuje farmakokinetické vysvětlení této interakce. Signál týkající se perorálních forem busulfanu a rizika venookluzivního onemocnění jater u pacientů, kteří podstoupili předchozí radiační terapii / chemoterapii / HSCT, signál sterility a signál týkající se léčby předávkování lze uzavřít, protože tato rizika jsou hodnocena v příslušných národních procedurách.

Držitel rozhodnutí o registraci přípravku Busilvex odpověděl na doplňující otázku ohledně trombotické mikroangiopatie (TMA) po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HCT). Bylo provedeno kumulativní hodnocení literárních zdrojů a údajů v bezpečnostní databázi. Výskyt TMA je multifaktoriální a busulfan i.v. sám o sobě nelze považovat za hlavní faktor zapříčiňující tuto reakci. Zejména literární zdroje ukazují, že by busulfan i.v. v kombinaci s dalšími látkami, užívanými v rámci přípravné léčby před HCT, mohl mít důležitou roli ve vývoji TMA. Na tomto základě, že busulfan by mohl být jedním z rizikových faktorů vývoje TMA, je proto přidání upozornění v bodě 4.4 SmPC přípravku Busilvex považováno za opodstatněné.

Upozornění na TMA po HCT se týká pouze jedné lékové formy, a to intravenózní. Případy TMA po vysokých dávkách i.v. busulfanu v kombinaci s jiným léčivým přípravkem v rámci přípravné léčby před HCT byly zjištěny v literatuře a v případech nalezených v bezpečnostní databázi společnosti. Žádné případy týkající se perorálního busulfanu nebyly zaznamenány.

Ve schválených indikacích zůstává poměr přínosů a rizik léčivého přípravku příznivý.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

#### **Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se busulfanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího busulfan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informaci o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Příloha II**

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

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

Aktualizace bodů 4.4 a 4.5 souhrnu údajů o přípravku tak, aby zahrnovaly interakci s metronidazolem. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

**– Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

(...)

**„Pacienti, kteří jsou současně léčeni konvenční dávkou busulfanu a itrakonazolu nebo metronidazolu, je nutné pečlivě sledovat kvůli příznakům toxicity způsobené busulfanem. Při souběžném užívání těchto látek s busulfanem se doporučuje provádět každý týden kontroly krevního obrazu (viz bod 4.5).“**

- Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

(...)

~~„Metronidazol zvyšuje plazmatické hladiny busulfanu, což může vést k toxicitám souvisejícím s léčbou“.~~

**„V kombinaci s metronidazolem (1 200 mg, podávaných v dávce 400 mg třikrát denně) se hodnoty busulfanu zvyšují přibližně o 80 % (viz bod 4.4).“**

Aktualizace bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku tak, aby byl přidán nežádoucí účinek „hypoplazie zubu“. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

**– Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ má být doplněn tento nežádoucí účinek: **„Hypoplazie zubu“**. Frekvence má být označena takto: „není známo“.

**– Příbalová informace**

Do bodu 4 (Možné nežádoucí účinky; nový text tučně a podtržený) je třeba doplnit toto:

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

(...)

**„Nekompletní vývoj zubů“**

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

Do bodu 2 (Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Busilvex® používat) je třeba doplnit toto:

- Další léčivé přípravky a Busilvex®

(...)

Zvláštní opatrnosti je potřeba v případě, že užíváte itrakonazol a metronidazol (používané na určité druhy infekcí), nebo ketobemidon (k léčbě bolesti), protože mohou zhoršit nežádoucí účinky.

Do bodu 4 (Možné nežádoucí účinky; nový text tučně a podtržený) je třeba doplnit toto:

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

(...)

**„Nekompletní vývoj zubů“**