

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja põhjused müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet karboplatiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Turuletulekujärgselt on patsientidel esinenud pärast karboplatiini kasutamist monoteerapiana või kombinatsioonis teiste keemiaravi ainetega tuumori lüüsi sündroomi. Tuumori lüüsi sündroomi suurema tekkeriskiga patsiente, näiteks kõrgema proliferatsiooni astmega või suure kasvajakoomusega ja tsütotoksiliste ainete suhtes väga tundlikke patsiente, tuleb hoolikalt jälgida ja võtta kasutusele sobivaid ettevaatusabinõusid.

Mitme plaatinasoola teadaolev tüsistus on ravimtekkeline immuunvahendatud hemolüütiline aneemia. Kõnealuse ohutusaruande perioodil teatati karboplatiiniga ravitud patsientidel hemolüütilist aneemiat, mille korral tuvastati patsientidel seroloogilised ravimist põhjustatud antikehad. Võttes arvesse surmaga lõppenud juhtumite esinemist ja karboplatiini antikehade esinemist patsientide proovides, mis võis olla hemolüütilise aneemia põhjustajaks, peetakse vajalikuks lisada karboplatiini sisaldavate ravimite ravimiteabesse hoiatus lisateabega selle riski kohta.

Ägeda promüelotsüüt leukeemia ja müelodüplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia juhtudest on teatatud aastaid peale ravi lõppu karboplatiini ja teiste kasvajakasvatavate ainete kasutamisega. Kuigi enamikul juhtudel segasid põhjusliku seose hindamist samaaegselt kasutatud teised ravimid (nt etoposiid, tegafuur, tsüklofosfamiid, ifosfamiid, mis samuti teadaolevalt põhjustavad teise pahaloomulise kasvaja teket) ja olemasolev pahaloomuline haigus, ei saanud nende juhtude seost karboplatiini kasutamisega välistada. Ravimiteabesse tuleb lisada hoiatus esinenud juhtude kohta.

Kõnealuse ohutusaruande perioodil venooklusiivse haiguse kohta kogutud andmete, sealhulgas juhtumiaruannete, muu hulgas surmajuhtumite aruannete, ning kirjanduse allikate hindamise tulemused toetavad venooklusiivse haiguse võimalikku põhjuslikku seost karboplatiini kasutamisega tulenevalt ajalisest seosest. Otsustati, et patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni kõrvalekallete või portaalhüpertensiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, mis selgelt ei tulene maksa metastaasidest.

Seega, võttes arvesse läbivaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et karboplatiini sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatuste tegemine on põhjendatud.

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

## **Müügilubade tingimuste muutmise alused**

Karboplatiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiskõlastusrühm arvamusel, et karboplatiini 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 karboplatiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka neid 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

[Sellesse lõiku tuleb lisada järgmised lõigud:]

#### **Hematoloogiline toksilisus**

**Karboplatiiniga ravitud patsientidel on esinenud hemolüütilist aneemiat koos seroloogiliste ravimist põhjustatud antikehadega. See seisund võib surmaga lõppeda.**

[...]

**Ägeda promüelotsüüt leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia juhtumeid on esinenud aastaid peale ravi lõppu karboplatiini ja teiste kasvajavastaste ainetega.**

[...]

#### **Venooklusiivne maksahaigus**

**On esinenud venooklusiivse maksahaiguse juhtusid (sinusoidsete veenide ummistuse sündroom), millest mõned lõppesid surmaga. Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni kõrvalekallete või portaalhüpertensiooni tunnuste ja sümptomite suhtes, mis selgelt ei tulene maksa metastaasidest.**

[...]

#### **Tuumori lüüsi sündroom**

**Turuletulekujärgselt on patsientidel esinenud pärast karboplatiini kasutamist monoteraapiana või kombinatsioonis teiste keemiaravi ainetega tuumori lüüsi sündroomi. Tuumori lüüsi sündroomi suurema tekkeriskiga patsiente, näiteks kõrgema proliferatsiooni astmega või suure kasvajakoomusega ja tsütotoksiliste ainete suhtes väga tundlikke patsiente, tuleb hoolikalt jälgida ja võtta kasutusele sobivaid ettevaatusabinõusid.**

[...]

- Lõik 4.8

[Organsüsteemi klassi *Ainevahetus- ja toitumishäired* alla tuleb lisada teadmata esinemissagedusega järgmine kõrvaltoime:]

#### **Tuumori lüüsi sündroom**

#### Pakendi infoleht

- Lõik 2

[Sellesse lõiku tuleb lisada järgmised lõigud:]

**Ravi ajal karboplatiiniga manustatakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada potentsiaalselt eluohtlikku tüsistust tuumori lüüsi sündroomi. Tuumori lüüsi sündroomi põhjustavad keemiliste ainete tasakaalu häired veres vähirakkude lagunemise ja nende sisu vereringesse sattumise tagajärjel.**

- Lõik 4

Esinemissagedus teadmata\*

**– lihaskrambid, lihasnõrkus, segasus, nägemise kaotus või nägemishäired, südame rütmihäired, neerupuudulikkus või vereanalüüside kõrvalekalded (tuumori lüüsi sündroomi sümptomid, mida võib põhjustada kasvajarakkude kiire lagunemine) (vt lõik 2).**

**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 oktoobris
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	26. november 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	25. jaanuar 2017

## **I LIIDE**

**Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruanne perioodilise ohutusuaruande kohta**