

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir carbóplatín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Komið hefur fram æxlisrofsheilkenni (tumour lysis syndrome-TLS) eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum í kjölfar notkunar carbóplatíns eingöngu eða samhliða öðrum frumuskemmandi lyfjum. Sjúklingar í mikilli hættu á að fá æxlisrofsheilkenni (TLS), s.s. sjúklingar með hátt frumufjölgunarhlutfall, háa æxlisbyrði og mikið næmni fyrir frumdrepani lyfjum, skulu vera undir nánu eftirliti og viðeigandi varúðar gætt.

Lyfjatengt ónæmisrauðalosblóðleysi (DIIHA) er vel þekktur fylgikvilli sem tilkynnt hefur verið um vegna notkunar nokkurra platín-salta. Komið hefur fram rauðalosblóðleysi á tilkynningartímanum ásamt lyfjatengdum mótetnum í sermi hjá sjúklingum sem fengu carbóplatín meðferð. Með tilliti til dauðsfalla sem áttu sér stað og greiningu mótetna carbóplatíns sem komu fram í sýnum sjúklinga, sem gefur í skyn mögulegan þátt í myndun rauðalosblóðleysis, er talið nauðsynlegt að láta aðvörun fylgja í lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda carbóplatín til að upplýsa frekar um þessa áhættu.

Tilfelli um brátt formerglingahvítblæði (APL) og mergmisvöxt (MDS)/brátt kyrningahvítblæði (AML) hafa komið fram mörgum árum eftir að meðferð með carbóplatíni og öðrum æxlishefjandi lyfjum lauk. Þó að flest tilfellanna væru flókin vegna samhliða gjöf annarra lyfja (þ.e. etoposide, tegafur, cyclophosphamide og ifosfamide, sem einnig eru kunn fyrir að valda öðrum illkynja meinum) og undirliggjandi illkynja meini, er ekki hægt að útiloka orsakatengsl á milli slíkra tilfella og carbóplatíns. Aðvörun um að slík tilfelli hafi komið fram skal bæta við lyfjaupplýsingar.

Mat gagna um bláæðateppusjúkdóm sem safnað var á tilkynningartímanum, sem meðal annars fólu í sér aukaverkanatilkynningar, þ.m.t. tilkynningar um banvæn tilfelli, og tilvísanir í birtar heimildir, styður möguleg orsakatengsl á milli bláæðateppusjúkdóms og carbóplatínsnotkunar vegna tímaháðra tengsla. Talið er að fylgjast skuli með sjúklingum m.t.t. einkenna óeðlilegrar lifrarstarfsemi eða portæðarháþrýstings sem er ekki augljós afleiðing af meinvörpum í lifur.

Vegna þessa og í ljósi framlagðra gagna í yfirförnum samantektum um öryggi lyfja (PSUR), telur PRAC að full ástæða sé til að breyta lyfjaupplýsingum um þau lyf sem innihalda carbóplatín.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfis/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir carbóplatín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum sem inniheldur carbóplatín, 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. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda carbóplatín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

[Eftirfarandi málsgreinum ætti að bæta við þennan kafla:]

Eiturhrif í blóði

Komið hefur fram rauðalosblóðleysi ásamt lyfjatengdum mótefnum í sermi hjá sjúklingum sem fengu carbóplatín meðferð. Þetta getur verið banvænt.

[...]

Tilfelli um brátt formerglingahvítblæði og mergmisvöxt (MDS)/brátt kyrningahvítblæði (AML) hafa komið fram mörgum árum eftir að meðferð með carbóplatíni og öðrum æxlishefjandi lyfjum lauk.

[...]

Bláæðateppusjúkdómur í lifur

Tilfelli bláæðateppusjúkdóms í lifur (sinusoidal obstruction syndrome) hafa komið fram sem sum hver voru banvæn. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um óeðlilega lifrarstarfsemi eða portæðarháþrýstings, sem ekki er augljós afleiðing af meinvörpum í lifur.

[...]

Æxlisrofsheilkenni (TLS)

Komið hefur fram æxlisrofsheilkenni (tumour lysis syndrome; TLS) eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum í kjölfar notkunar carbóplatíns eingöngu eða samhliða öðrum frumuskemmandi lyfjum. Sjúklingar í mikilli hættu á að fá æxlisrofsheilkenni (TLS), s.s. sjúklingar með hátt frumufjölgunarhlutfall, háa æxlisbyrði og mikið næmni fyrir frumudrepandi lyfjum, skulu vera undir nánun eftirliti og viðeigandi varúðar gætt.

[...]

- Kafli 4.8

[Eftirfarandi á að bæta við hlutann um aukaverkanir í kaflanum *Efnaskipti og næring* sem tíðni ekki þekkt:]

Æxlisrofsheilkenni

Fylgiseðill

- Kafli 2

[Eftirfarandi málsgreinum skal bæta við þennan kafla:]

Meðan á carbóplatín meðferð stendur verða þér gefin lyf sem munu hjálpa til við að draga úr mögulega lífshættulegum fylgikvilla sem nefnist æxlisrofsheilkenni, sem eru afleiðing af truflunum í blóði vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfruma sem losa innihald sitt út í blóðið.

- Kafli 4

Tíðni ekki þekkt*

- sinadráttur, þróttleysi í vöðvum, ringlun, sjóntap eða -truflanir, óreglulegur hjartsláttur, nýrnabilun eða óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna (einkenni æxlisrofsheilkennis sem getur orðið vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfruma) (sjá kafla 2).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	26. nóvember 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	25. janúar 2017

VIÐAUKI I

PSUR matsskýrsla PRAC