

## **I priedas**

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

## **Mokslinės išvados**

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

Po vaistinio preparato registracijos pranešta apie naviko lizės sindromą (*NLS*), pasireiškusių pacientams pavartojus vien tik karboplatinės arba kartu karboplatinės vartojant su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Pacientus, kuriems kyla didelė *NLS* rizika, pavyzdžiui, tuos, kuriems yra didelės proliferacijos spartos, didelės masės ar išplitusių ir citotoksiniams vaistiniams preparatams labai jautrių navikų, būtina atidžiai stebėti ir imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Vaistų sukelta autoimuninė hemolizinė anemija (*DIIHA*) yra gerai žinoma komplikacija, pasireiškianti vartojant kelias platinos druskas. Ataskaitiniu laikotarpiu karboplatina gydytiems pacientams nustatyta hemolizinės anemijos atvejų ir serologiniais tyrimais aptikta dėl vaistų poveikio susidariusių antikūnų. Atsižvelgiant į mirties atvejus ir pacientų mėginiuose aptiktus antikūnus prieš karboplatiną, rodančius jos galimą vaidmenį išsivystant hemolizinei anemijai, į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karboplatinės, informacinius dokumentus būtina įtraukti įspėjimą, išsamiau informuojantį apie riziką.

Ne vienerius metus po gydymo karboplatina ir kitais priešnavikiniais vaistiniais preparatais pranešama apie ūminės promielocitinės leukemijos (*ŪPL*) ir mielodisplazinio sindromo (*MDS*) ar ūminės mieloidinės leukemijos (*ŪML*) atvejus. Nors daugelį atvejų išvadų patikimumą sumenkino kartu vartojami vaistiniai preparatai (pvz., etopozidas, tegafuras, ciklofosfamidas, ifosfamidas, kurie, kaip žinoma, taip pat sukelia antrinius piktybinius susirgimus) bei pirminis piktybinis susirgimas, priežastinio šių reiškinių ir karboplatinės poveikio ryšio negalima atmesti. Į vaistinio preparato informacinius dokumentus būtina įtraukti įspėjimą, informuojantį, kad yra nustatyta tokių reiškinių.

Įvertinus ataskaitiniu laikotarpiu surinktus duomenis apie venų okliuzinę ligą, kurie apėmė atvejų (tarp jų ir mirtinų) pranešimus ir bibliografinius duomenis, nustatyta, kad dėl laikinio sąryšio jie patvirtina galimą priežastinį venų okliuzinės ligos pasireiškimo ir karboplatinės poveikio ryšį. Laikoma, jog būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia kepenų funkcijos sutrikimo ar vartų venos hipertenzijos požymių ir simptomų, kurių akivaizdžiai nesukelia kepenų metastazės.

Todėl, atsižvelgdamas į pakeistame (-uose) *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karboplatinės, 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 (-ų) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl karboplatinės, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra karboplatinės, 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 (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karboplatinės, 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 (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)**

#### **Preparato charakteristikų santrauka**

- 4.4 skyrius

[Į šį skyrių reikia įtraukti tokias pastraipas.]

#### **Toksinis poveikis kraujui**

**Karboplatina gydytiems pacientams nustatyta hemolizinės anemijos atveju ir serologiniais tyrimais aptikta dėl vaistų poveikio susidariusių antikūnų. Šis reiškinys gali būti mirtinas.**

[...]

**Ne vienerius metus po gydymo karboplatina ir kitais priešnavikiniais preparatais pranešama apie ūminę promielocitinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą (MDS) ar ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML).**

[...]

#### **Venų okliuzinė kepenų liga**

**Pranešta apie venų okliuzinės kepenų ligos (sinusoidinio obstrukcijos sindromo) atvejus; kai kurie iš jų buvo mirtini. Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia kepenų funkcijos sutrikimo ar vartu venos hipertenzijos požymiai ir simptomai, kurių akivaizdžiai nesukelia kepenų metastazės.**

[...]

#### **Naviko lizės sindromas (NLS)**

**Po vaistinio preparato registracijos pranešta apie naviko lizės sindromą (NLS), pasireiškusi pacientams pavartojus vien tik karboplatinos arba karboplatinos vartojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Pacientus, kuriems kyla didelė NLS rizika, pvz., tuos, kuriems yra didelės proliferacijos spartos, didelės masės ar išplitusių ir citotoksiniams vaistiniams preparatams labai jautrių navikų, būtina atidžiai stebėti ir imtis atitinkamų atsargumo priemonių.**

[...]

- 4.8 skyrius

[Toliau nurodytą nepageidaujamą reakciją į vaistinį preparatą reikia įtraukti į prie organų sistemos klasės *Metabolizmo ir mitybos sutrikimai* nurodant, kad dažnis nežinomas.]

#### **Naviko lizės sindromas**

#### **Pakuotės lapelis**

- 2 skyrius

[Į šį skyrių reikia įtraukti toliau pateiktas pastraipas:]

**Kol būsite gydomi karboplatina, Jums bus skiriama vaistinių preparatų, padedančių sumažinti riziką galimai gyvybei grėsme keliančios komplikacijos, vadinamos naviko lizės sindromu, kurią sukelia cheminiai sutrikimai kraujyje, nes irstant žūvančioms vėžio ląstelėms jų turinys patenka į kraujotaką.**

- 4 skyrius

Dažnis nežinomas\*

**– raumenų spazmai, raumenų silpnumas, sumišimas, regos praradimas ar sutrikimai, nereguliarus širdies plakimas, inkstų nepakankamumas ar normos neatitinkantys kraujo tyrimų rezultatai (naviko lizės sindromo, kurį gali sukelti spartus naviko ląstelių irimas, simptomai) (žr. 2 skyrių).**

### **III priedas**

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

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>  | spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis |
| Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms                                      | 2016 m. lapkričio 26 d.           |
| Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas) | 2017 m. sausio 25 d.              |

## **I PRIEDAS**

**PRAC atlikto PASP vertinimo ataskaita**