

## **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 karboplatīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pēc reģistrācijas periodā ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (*tumour lysis syndrome* – TLS) pacientiem pēc karboplatīna lietošanas monoterapijā vai kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm. Pacienti ar augstu TLS risku, piemēram, pacienti ar augstu proliferācijas rādītāju, augstu audzēja slogu un augstu jutību pret citotoksiskiem līdzekļiem, rūpīgi jānovēro un vajadzības gadījumā jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Zāļu izraisīta imūnā hemolītiskā anēmija (*Drug induced immune haemolytic anaemia* – DIIHA) ir labi zināma komplikācija, par ko ziņots saistībā ar vairākiem platīna sāļiem. Pārskata periodā pacientiem, kuri tika ārstēti ar karboplatīnu, ziņots par hemolītisko anēmiju ar zāļu izraisītu seroloģisku antivielu klātbūtni. Ņemot vērā atklātos letālos gadījumus un konstatētās karboplatīna antivielas pacientu paraugos, kas liecina par iespējamo lomu hemolītiskās anēmijas attīstībā, tiek uzskatīts, ka jāievieš brīdinājums karboplatīna zāļu informācijā, lai sīkāk informētu par šo risku.

Ir ziņots par akūtas promielocitārās leikozes (APL) un mielodisplastiskā sindroma (MDS)/akūtas mieloleikozes (AML) gadījumiem vairākus gadus pēc terapijas ar karboplatīnu un citiem pretaudzēju līdzekļiem. Lai gan lielākā daļa gadījumu bija saistīti ar vienlaicīgi lietojamajām zālēm (piemēram, etopozīdu, tegafūru, ciklofosfamīdu, ifosfamīdu, par kurām arī ir zināms, ka tās ierosina sekundāru ļaundabīgu audzēju) un pamatā esošo ļaundabīgo stāvokli, nevar izslēgt cēloņsakarību starp šiem gadījumiem un karboplatīna iedarbību. Zāļu informācijā ir jāiekļauj brīdinājums, ka šādi gadījumi ir novēroti.

Pārskata periodā savākto datu par vēnu okluzīvo slimību, kas ietvēra gadījumu, tajā skaitā letālu gadījumu, ziņojumu un literatūras atsauču izvērtējums atbalsta iespējamo cēloņsakarību starp vēnu okluzīvās slimības rašanos un karboplatīna iedarbību īslaicīgas saistības dēļ. Tiek uzskatīts, ka pacienti jānovēro, vai nerodas patoloģiskas aknu darbības vai portālās hipertensijas pazīmes un simptomi, kas acīmredzami neizriet no metastāzēm aknās.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ pieejamos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas karboplatīnu saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas 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 karboplatīnu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur karboplatīnu, 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 karboplatīnu, 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

[Šajā apakšpunktā jāiekļauj šādi paragrāfi]

#### **Hematoloģiskā toksicitāte**

**Pacientiem, kuri tika ārstēti ar karboplatīnu, ziņots par hemolītisko anēmiju ar zāļu izraisītu seroloģisku antivielu klātbūtni. Šāds gadījums var būt letāls.**

[...]

**Vairākus gadus pēc terapijas ar karboplatīnu un citiem pretaudzēju līdzekļiem ir ziņots par akūtu promielocitāru leikozi un mielodisplastisko sindromu (MDS)/akūtu mieloleikozi (AML).**

[...]

#### **Aknu vēnu okluzīvā slimība**

**Ir ziņots par aknu vēnu okluzīvās slimības (sinusoidāla obstrukcijas sindroma) gadījumiem, daži no kuriem bija letāli. Pacienti jānovēro, vai nav patoloģiskas aknu darbības vai portālās hipertensijas pazīmes un simptomi, kas acīmredzami neizriet no metastāzēm aknās.**

[...]

#### **Audzēja sabrukšanas sindroms (*tumour lysis syndrome* – TLS)**

**Pēcregistrācijas periodā ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (TLS) pacientiem pēc karboplatīna lietošanas monoterapijā vai kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm. Pacienti ar augstu TLS risku, piemēram, pacienti ar augstu proliferācijas rādītāju, augstu audzēja slogu un augstu jutību pret citotoksiskiem līdzekļiem, rūpīgi jānovēro un vajadzības gadījumā jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.**

[...]

- 4.8. apakšpunkts

[Šāda nevēlamā blakusparādība jāpievieno zem SOK *Vielmaiņas un uztures traucējumi* ar biežumu “nav zināmi”]

#### **Audzēja sabrukšanas sindroms**

#### Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

[Šajā punktā jāiekļauj šādi paragrāfi]

**Ārstēšanas ar karboplatīnu laikā Jums tiks dotas zāles, kas palīdz samazināt iespējami dzīvībai bīstamu komplikāciju, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu un ko izraisa ķīmiski traucējumi asinīs mirstošo vēža šūnu sabrukšanas dēļ, kas savu saturu izvada asinsritē.**

- 4. punkts

Biežums nav zināms\*

**- muskuļu krampji, muskuļu vājums, apjukums, redzes zudums vai traucējumi, neregulāra sirdsdarbība, nieru mazspēja vai patoloģiski asins analīžu rezultāti (audzēja sabrukšanas sindroma simptomi, ko var izraisīt straujā audzēja šūnu sabrukšana) (skatīt 2. punktu).**

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	Oktobris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 26. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2017. gada 25. janvāris

## **I PIELIKUMS**

### **PRAC PADZ novērtējuma ziņojums**