

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro karboplatinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS) u pacientů po použití karboplatiny samostatně nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými přípravky. Pacienti s vysokým rizikem TLS, například pacienti s vysokou mírou proliferace, vysokým nádorovým zatížením a vysokou citlivostí na cytotoxické látky, by měli být pečlivě sledováni a je třeba přijmout vhodná opatření.

Lékem způsobená imunitní hemolytická anemie (drug induced immune haemolytic anaemia, DIIHA) je dobře známá komplikace hlášená u několika solí platiny. Během sledovaného období byly u pacientů léčených karboplatinou hlášeny případy hemolytické anemie s přítomností sérových protilátek indukovaných lékem. S ohledem na zaznamenané fatální případy a detekci protilátek karboplatiny ve vzorcích pacientů naznačující možnou roli ve vývoji hemolytické anemie, je považováno za nezbytné zařadit do informací o přípravcích obsahujících karboplatinu varování pro další informování o tomto riziku.

Několik let po léčbě karboplatinou a jinými protinádorovými typy léčby byly hlášeny případy akutní promyelocytární leukemie (APL) a myelodysplastického syndromu (MDS) / akutní myeloidní leukemie (AML). Přestože většina případů byla zastřena současným podáním dalších léků (např. etoposid, tegafur, cyklofosfamid, ifosfamid, u kterých je také známo, že způsobují sekundární malignity) a základním maligním onemocněním, nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi výskytem těchto příhod a expozicí karboplatinou. Varování o těchto případech má být vloženo do informace o přípravku.

Vyhodnocení údajů o venookluzivním onemocnění shromážděných během sledovaného období, které zahrnují kazuistiky, včetně fatálních případů, a odkazy na literaturu, podporuje možnou příčinnou souvislost mezi výskytem venookluzivního onemocnění a expozicí karboplatinou vzhledem k časové souvislosti. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky abnormálních jaterních funkcí nebo portální hypertenze, které zjevně nesouvisí s metastázami v játrech.

Vzhledem k údajům uvedeným v revidovaných zprávách PSUR dospěl výbor PRAC k závěru, že změny v informacích o přípravcích obsahujících karboplatinu jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se karboplatiny zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících karboplatinu zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem karboplatiny nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

## **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 informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)**

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

[Do tohoto bodu je třeba vložit následující odstavce:]

##### **Hematologická toxicita**

**U pacientů léčených karboplatinou byly hlášeny případy hemolytické anemie s přítomností sérových protilátek indukovaných lékem. Tyto případy mohou být fatální.**

[...]

**Několik let po léčbě karboplatinou a jinou protinádorovou terapií byly hlášeny případy akutní promyelocytární leukemie a myelodysplastického syndromu (MDS) / akutní myeloidní leukemie (AML).**

[...]

##### **Venokluzivní jaterní onemocnění**

**Byly hlášeny případy venokluzivního jaterního onemocnění (syndrom obstrukce jaterních sinusů), z nichž některé byly fatální. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky abnormálních funkcí jater nebo portální hypertenze, které zjevně nejsou výsledkem jaterních metastáz.**

[...]

##### **Syndrom nádorového rozpadu (TLS, tumour lysis syndrome)**

**Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (TLS) u pacientů po použití karboplatiny samostatně nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými přípravky. Pacienti s vysokým rizikem TLS, například pacienti s vysokou mírou proliferace, vysokým nádorovým zatížením a vysokou citivostí na cytotoxické látky, mají být pečlivě sledováni a je třeba přijmout vhodná opatření.**

[...]

- Bod 4.8

[Následující nežádoucí účinek má být doplněn pod SOC *Poruchy metabolismu a výživy* s četností není známo:]

##### **Syndrom nádorového rozpadu**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2

[Do tohoto bodu je třeba vložit následující odstavce:]

**V průběhu léčby karboplatinou dostanete léky, které pomáhají snížit možnou život ohrožující komplikaci, známou jako syndrom nádorového rozpadu, který je způsoben chemickými poruchami**

**v krvi v důsledku rozpadu umírajících rakovinných buněk, které uvolňují svůj obsah do krevního řečiště.**

- Bod 4

Četnost není známá\*

**– svalové křeče, svalová slabost, zmatenost, ztráta zraku nebo poruchy zraku, nepravidelný srdeční tep, selhání ledvin nebo abnormální výsledky krevních testů (příznaky syndromu nádorového rozpadu, který může být způsoben rychlým rozpadem nádorových buněk) (viz bod 2).**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	26. listopadu 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	25. ledna 2017

## **PŘÍLOHA I**

### **Zpráva výboru PRAC s hodnocením PSUR**