

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for carboplatin, blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Erfaringer indhentet efter markedsføring har rapporteret tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter efter brug af carboplatin alene eller sammen med andre kemoterapimidler. Patienter med høj risiko for TLS, som f.eks. patienter med en høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed overfor cytotoxiske midler, bør overvåges tæt, og de relevante forholdsregler bør træffes.

Lægemedelinduceret immun hæmolytisk anæmi (DIIHA) er en velkendt komplikation, der er rapporteret for flere platinsalte. Under rapporteringsperioden er hæmolytisk anæmi med tilstedeværelse af serologiske lægemiddelinducerede antistoffer rapporteret hos patienter, der blev behandlet med carboplatin. I betragtning af de fundne fatale tilfælde og opdagelsen af carboplatin-antistoffer i patienternes prøver, der antyder en mulig rolle i udviklingen af hæmolytisk anæmi, bedømmes det som værende nødvendigt at inkludere en advarsel i produktinformationen for lægemiddelprodukter, der indeholder carboplatin, for at informere yderligere om denne risiko.

Tilfælde med akut promyelocytisk leukæmi (APL) og myelodysplastisks syndrom (MDS)/akut myeloid leukæmi (AML) er blevet rapporteret flere år efter behandling med carboplatin og andre antineoplastiske behandlinger. Selv om de fleste tilfælde blev forvekslet med administration af samtidige lægemidler (f.eks. etoposid, tegafur, cyclophosphamid, ifosfamid, som også er kendt for at inducere sekundære maligniteter) og underliggende godartet tilstand, kunne en årsagssammenhæng mellem forekomsten af disse hændelser og carboplatin-eksponering ikke udelukkes. En advarsel med information om, at sådanne hændelser er observeret, bør tilføjes i produktinformationen.

Evalueringen af data om venookklusiv sygdom, der er indsamlet under rapporteringsperioden, som omfattede case-rapporter, herunder fatale tilfælde, og litteraturreferencer, understøtter en mulig kausal forbindelse mellem tilfælde af venookklusiv sygdom og carboplatin-eksponering på grund af et tidsmæssigt forhold. Det anbefales, at patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på unormal leverfunktion eller portal hypertension, som ikke åbenlyst er et resultat af lever-metastaser.

I lyset af de præsenterede data i de gennemgåede PSUR'er, mente PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for medicinske produkter indeholdende carboplatin var påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for carboplatin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder carboplatin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende carboplatin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelse for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

[Følgende afsnit skal indsættes i dette punkt:]

Hæmatologisk toksicitet

Hæmolytisk anæmi med tilstedeværelse af serologiske lægemiddelinducerede antistoffer er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med carboplatin. Denne hændelse kan være fatal.

[...]

Akut promyelocistisk leukæmi og myelodysplastisk syndrom (MDS)/akut myeloid leukæmi (AML) er blevet rapporteret flere år efter behandling med carboplatin og andre antineoplastiske behandlinger.

[...]

Venookklusiv leversvigt

Tilfælde med hepatisk venookklusiv svigt (sinus-obstruktion syndrom) er blevet rapporteret, hvoraf nogle var fatale. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på unormal leverfunktion eller portal hypertension, som ikke åbenlyst er et resultat af lever-metastaser.

[...]

Tumorlysesyndrom (TLS)

Erfaringer indhentet efter markedsføring har rapporteret tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter efter brug af carboplatin alene eller sammen med andre kemoterapimidler. Patienter med høj risiko for TLS, som f.eks. patienter med en høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed overfor cytotoxiske midler, bør overvåges tæt, og de relevante forholdsregler bør træffes.

[...]

- Pkt. 4.8

[Følgende uønskede lægemiddelreaktion bør tilføjes under SOC *metabolisme og ernæringsforstyrrelser* med en frekvens, der ikke er kendt:]

Tumorlysesyndrom

Indlægsseddel

- Pkt. 2

[Følgende afsnit skal indsættes i dette punkt:]

Under behandling med carboplatin får du lægemidler, som medvirker til at reducere en potentielt livstruende komplikation, der er kendt som tumorlysesyndrom, som skyldes kemiske forstyrrelser i blodet på grund af nedbrydningen af døende kræftceller, der frigiver deres indhold til blodet.

- Pkt. 4

Frekvens ikke kendt*

- muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring, synstab eller -forstyrrelser, uregelmæssig hjerterytme, nyresvigt eller unormale blodprøveresultater (symptomer på tumorlysesyndrom, som kan skyldes den hurtige nedbrydning af tumorceller) (se pkt. 2).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde Oktober
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	26. november 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	25. januar 2017

BILAG I

PRAC PSUR vurderingsrapport