

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Carboplatin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In den Erfahrungen nach der Markteinführung wurde das Tumorlysesyndrom (TLS) bei Patienten nach der Anwendung von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, z. B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen, sollten engmaschig überwacht werden, und es sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Medikamentös induzierte immunhämolytische Anämie (DIIHA) ist eine bekannte Komplikation, die für verschiedene Platinsalze berichtet wurde. Während des berichteten Zeitraums wurde hämolytische Anämie mit Vorliegen serologischer medikamentös induzierter Antikörper bei mit Carboplatin behandelten Patienten berichtet. Unter Berücksichtigung der abgefragten tödlichen Fälle und des Nachweises von Carboplatin-Antikörpern in den Proben der Patienten, was auf eine mögliche Rolle bei der Entwicklung einer hämolytischen Anämie hindeutet, wird es als notwendig erachtet, in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für carboplatinhaltige Arzneimittel einen Warnhinweis aufzunehmen, um weiter über das Risiko zu informieren.

Fälle einer akuten Promyelozytenleukämie (APL) und eines Myelodysplasiesyndroms (MDS)/einer akuten myeloischen Leukämie (AML) wurden Jahre nach der Behandlung mit Carboplatin und anderen antineoplastischen Behandlungen berichtet. Obwohl die meisten Fälle durch die Verabreichung von Begleitmedikamenten (z. B. Etoposid, Tegafur, Cyclophosphamid und Ifosfamid, die auch bekanntermaßen sekundäre Malignitäten verursachen) und eine zugrunde liegende maligne Erkrankung verzerrt wurden, konnte eine kausale Verknüpfung dieser Ereignisse und der Exposition gegenüber Carboplatin nicht ausgeschlossen werden. In die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte ein Warnhinweis aufgenommen werden, dass solche Ereignisse beobachtet wurden.

Die Evaluierung der Daten über Venenverschlusskrankheit, die während des berichteten Zeitraums gesammelt wurden, zu denen Fallberichte einschließlich tödlicher Fälle und Literaturquellen gehören, stützt aufgrund der zeitlichen Beziehung eine mögliche kausale Verknüpfung zwischen dem Auftreten einer Venenverschlusskrankheit und der Exposition gegenüber Carboplatin. Es wird die Ansicht vertreten, dass Patienten auf Symptome einer auffälligen Leberfunktion oder portalen Hypertonie, die nicht offensichtlich die Folge von Lebermetastasen ist, überwacht werden sollten.

Daher war der PRAC in Anbetracht der in den geprüften PSURs vorgestellten Daten der Ansicht, die Änderungen der Produktinformation für Arzneimittel, die Carboplatin enthalten, seien gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Carboplatin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Carboplatin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Carboplatin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

[Die folgenden Absätze sollten in diesen Abschnitt eingefügt werden:]

Hämatologische Toxizität

Hämolytische Anämie mit Vorliegen serologischer medikamentös induzierter Antikörper wurde bei mit Carboplatin behandelten Patienten berichtet. Dieses Ereignis kann tödlich sein.

[...]

Akute Promyelozytenleukämie und Myelodysplasiesyndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) wurden Jahre nach der Behandlung mit Carboplatin und anderen antineoplastischen Behandlungen berichtet.

[...]

Lebervenenverschlusskrankheit

Fälle von Lebervenenverschlusskrankheit (sinusoidalem Obstruktionssyndrom) wurden berichtet, von denen einige tödlich waren. Patienten sollten auf Symptome einer auffälligen Leberfunktion oder portalen Hypertonie, die nicht offensichtlich die Folge von Lebermetastasen ist, überwacht werden.

[...]

Tumorlysesyndrom (TLS)

In den Erfahrungen nach der Markteinführung wurde das Tumorlysesyndrom (TLS) bei Patienten nach der Anwendung von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, z. B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen sollten engmaschig überwacht werden, und es sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

[...]

- Abschnitt 4.8

[Die folgende Arzneimittelnebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOC) *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* mit einer nicht bekannten Häufigkeit hinzugefügt werden:]

Tumorlysesyndrom

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

[Die folgenden Absätze sollten in diesen Abschnitt eingefügt werden:]

Während der Behandlung mit Carboplatin erhalten Sie Medikamente, die Ihnen dabei helfen, eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation zu reduzieren, die als Tumorlysesyndrom bezeichnet und

durch chemische Störungen im Blut verursacht wird, welche durch den Abbau sterbender Krebszellen hervorgerufen werden, die ihren Inhalt in den Blutkreislauf abgeben.

- Abschnitt 4

Häufigkeit nicht bekannt*

- Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Verwirrung, Sehverlust oder -störungen, unregelmäßiger Herzschlag, Nierenversagen oder auffällige Bluttestergebnisse (Symptome des Tumorlysesyndroms, das durch den raschen Abbau von Tumorzellen verursacht werden kann) (siehe Abschnitt 2).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. November 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Januar 2017

ANHANG I

PRAC-PSUR-Beurteilungsbericht