

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την καρβοπλατίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά τη χρήση καρβοπλατίνης μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για TLS, όπως ασθενείς με υψηλό ποσοστό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, υψηλό φορτίο όγκου και υψηλή ευαισθησία σε κυτταροτοξικούς παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Η φαρμακοεπαγόμενη ανοσολογική αιμολυτική αναιμία (DIIHA) είναι πολύ γνωστή επιπλοκή που αναφέρεται με διάφορα άλατα πλατίνης. Κατά την περίοδο αναφοράς, η αιμολυτική αναιμία με παρουσία ορολογικών φαρμακοεπαγόμενων αντισωμάτων έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοπλατίνη. Λαμβάνοντας υπόψη τα θανατηφόρα περιστατικά που ανακτήθηκαν και την ανίχνευση αντισωμάτων καρβοπλατίνης σε δείγματα των ασθενών, που υποδηλώνουν πιθανό ρόλο στην ανάπτυξη της αιμολυτικής αναιμίας, κρίνεται απαραίτητο να συμπεριληφθεί προειδοποίηση στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρβοπλατίνη ώστε να υπάρξει περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο.

Περιπτώσεις οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (APL) και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS)/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) έχουν αναφερθεί χρόνια μετά τη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις συγχέονται λόγω των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών αγωγών (π.χ. ετοποσίδη, τεγαφούρη, κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη που είναι επίσης γνωστές για την πρόκληση δευτερογενών κακοηθειών) και της υποκείμενης κακοήθους πάθησης, δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης αυτών των συμβάντων και της έκθεσης σε καρβοπλατίνη. Στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση που θα ενημερώνει ότι έχουν παρατηρηθεί τέτοια συμβάντα.

Η αξιολόγηση των δεδομένων σχετικά με τη φλεβοαποφρακτική νόσο που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, τα οποία περιλάμβαναν αναφορές περιστατικών, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιστατικών, καθώς και βιβλιογραφικές αναφορές, υποστηρίζει πιθανή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης της φλεβοαποφρακτικής νόσου και της έκθεσης σε καρβοπλατίνη εξαιτίας της χρονικής σχέσης. Θεωρείται ότι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας ή πυλαίας υπέρτασης που δεν προκύπτουν προφανώς από μεταστάσεις στο ήπαρ.

Συνεπώς, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην(στις) αναθεωρημένη(ες) PSUR(s), η PRAC θεωρεί ότι οι μεταβολές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρβοπλατίνη, είναι υποχρεωτικές.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι που συνιστούν την τροποποίηση των όρων των Αδειών Κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την καρβοπλατίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) καρβοπλατίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η(οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρβοπλατίνη και διαθέτουν ήδη άδεια

κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να περιληφθούν στις αντίστοιχες ενότητες των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, διαγραμμένο κείμενο με γραμμή διαγραφής)

#### Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Ενότητα 4.4

[Οι ακόλουθες παράγραφοι θα πρέπει να εισαχθούν σε αυτήν την παράγραφο:]

##### Αιματολογική Τοξικότητα

Αιμολυτική αναιμία με παρουσία ορολογικών φαρμακοεπαγόμενων αντισωμάτων έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοπλατίνη. Αυτό το συμβάν μπορεί να είναι θανατηφόρο.

[...]

Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS)/οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) έχουν αναφερθεί χρόνια μετά τη θεραπεία με καρβοπλατίνη και άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες.

[...]

##### Φλεβοοποφρακτική ηπατική νόσος

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβοοποφρακτικής ηπατικής νόσου (σύνδρομο απόφραξης κολποειδών αγγείων), ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας ή πυλαίας υπέρτασης που δεν προκύπτουν προφανώς από μεταστάσεις στο ήπαρ.

[...]

##### Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά τη χρήση καρβοπλατίνης μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για TLS, όπως ασθενείς με υψηλό ποσοστό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, υψηλό φορτίο όγκου και υψηλή ευαισθησία σε κυτταροτοξικούς παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

[...]

- Παράγραφος 4.8

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου θα πρέπει να προστεθούν στην παράγραφο Κατηγορία Οργανικού Συστήματος *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* με συχνότητα μη γνωστή:]

##### Σύνδρομο λύσης όγκου

#### Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

[Οι ακόλουθες παράγραφοι θα πρέπει να εισαχθούν σε αυτήν την παράγραφο:]

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοπλατίνη θα σας δοθούν φάρμακα που βοηθούν στη μείωση μίας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή επιπλοκής η οποία είναι γνωστή ως σύνδρομο λύσης όγκου και η οποία προκαλείται από χημικές διαταραχές στο αίμα, λόγω της διάσπασης των καρκινικών κυττάρων που φονεύονται και απελευθερώνουν το περιεχόμενο τους στην κυκλοφορία του αίματος.

- Παράγραφος 4

Συχνότητα μη γνωστή\*

- μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση, απώλεια όρασης ή διαταραχές, καρδιακή αρρυθμία, νεφρική ανεπάρκεια ή παθολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου που μπορεί να προκληθούν από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων) (βλέπε παράγραφο 2).

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

### Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	26 Νοεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	25 Ιανουαρίου 2017



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**Έκθεση Αξιολόγησης Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφαλείας (PSUR) της Επιτροπής  
Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**