

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le carboplatine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Dans l'expérience de post-mise sur le marché, le syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez les patients suite à l'utilisation du carboplatine seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les patients à risque élevé de SLT, comme les patients présentant un taux prolifératif élevé, une charge tumorale élevée et une haute sensibilité à des agents cytotoxiques, doivent être étroitement surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.

L'anémie hémolytique induite par les médicaments (DIIHA) est une complication bien connue rapportée pour plusieurs sels de platine. Sur la période de référence, l'anémie hémolytique, avec la présence d'anticorps induits par des médicaments sérologiques, a été rapportée chez des patients traités par carboplatine. Compte tenu des cas de décès rapportés et de la détection d'anticorps carboplatine chez les échantillons des patients suggérant un possible rôle dans le développement de l'anémie hémolytique, il a été jugé nécessaire d'inclure un avertissement dans les informations sur le produit relatives aux produits médicaux contenant du carboplatine afin d'informer davantage sur ce risque.

Des cas de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) et de syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été rapportés des années après le traitement par carboplatine et autres traitements antinéoplasiques. Bien que la plupart des cas ont été contrecarrés avec l'administration d'un traitement concomitant (par ex. l'étoposide, le tégafur, la cyclophosphamide, l'ifosfamide, qui sont également connus pour induire des tumeurs malignes secondaires) et une affection maligne sous-jacente, une association causale entre la survenance de ces événements et l'exposition au carboplatine ne peut pas être exclue. Un avertissement permettant d'informer que ce genre d'évènement a été observé doit être inséré dans les informations sur le produit.

L'évaluation des données sur la maladie veino-occlusive collectées lors de la période de référence, qui incluaient des rapports de cas, y compris des cas de décès, et des références bibliographiques, soutient une possible association causale entre la survenance d'une maladie veino-occlusive et l'exposition au carboplatine en raison de la relation temporelle. On considère que les patients doivent être surveillés pour des signes et des symptômes de fonction hépatique anormale ou d'hypertension portale ne résultant pas de manière évidente de métastases hépatiques.

Par conséquent, compte tenu des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a estimé nécessaire d'apporter des modifications aux informations sur le produit des médicaments contenant du carboplatine.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au carboplatine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du carboplatine demeure inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du carboplatine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)

#### Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

[Les paragraphes suivants doivent être insérés dans cette section :]

##### Toxicité hématologique

**L'anémie hémolytique, avec la présence d'anticorps induits par des médicaments sérologiques, a été rapportée chez des patients traités par carboplatine. Cet évènement peut être fatal.**

[...]

**Des cas de leucémie promyélocytaire aiguë et de syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été rapportés des années après le traitement par carboplatine et autres traitements antinéoplasiques.**

[...]

##### Maladie veino-occlusive hépatique

**Des cas de maladie veino-occlusive hépatique (syndrome d'obstruction sinusoïdale) ont été rapportés, dont certains étaient mortels. Les patients doivent être surveillés pour des signes et des symptômes de fonction hépatique anormale ou d'hypertension portale ne résultant pas de manière évidente de métastases hépatiques.**

[...]

##### Syndrome de lyse tumorale (SLT)

**Dans l'expérience de post-mise sur le marché, le syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez les patients suite à l'utilisation de carboplatine seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les patients à risque élevé de SLT, comme les patients présentant un taux prolifératif élevé, une charge tumorale élevée et une haute sensibilité à des agents cytotoxiques, doivent être étroitement surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.**

[...]

- Section 4.8

[Les effets indésirables à un médicament suivants doivent être ajoutés en vertu de la classification par discipline médicale (SOC, System Organ Class) *Troubles du métabolisme et de la nutrition* avec une fréquence inconnue :]

##### Syndrome de lyse tumorale

#### Notice

- Section 2

[Les paragraphes suivants doivent être insérés dans cette section :]

**Lors du traitement par carboplatine, vous recevrez des médicaments qui aideront à réduire une complication potentiellement mortelle connue sous le nom de syndrome de lyse tumorale. Cette**

**complication est causée par des perturbations chimiques dans le sang dues à une décomposition des cellules cancéreuses mortes qui libèrent leur contenu dans la circulation sanguine.**

- Section 4

Fréquence inconnue\*

**- crampe musculaire, faiblesse musculaire, confusion, perturbations visuelles ou perte de vision, rythme cardiaque irrégulier, insuffisance rénale ou résultats des tests sanguins anormaux (symptômes du syndrome de lyse tumorale pouvant être causé par la décomposition rapide des tumeurs cellulaires) (voir section 2).**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de octobre
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	26 novembre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	25 janvier 2017

**ANNEXE I**

**Rapport d'évaluation PSUR du PRAC**