

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o procjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za karboplatin, znanstveni su zaključci sljedeći:

Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište, prijavljen je sindrom tumorske lize (engl. tumour lysis syndrome, TLS) kod bolesnika nakon uzimanja samog karboplatina ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i velikom osjetljivošću na citotoksična sredstva, moraju se pomno pratiti i potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti.

Imunološka hemolitička anemija izazvana lijekovima (engl. drug induced immune haemolytic anaemia, DIIHA) je dobro poznata komplikacija prijavljena za nekoliko platinskih soli. U razdoblju izvještavanja u bolesnika liječenih karboplatinom prijavljena je hemolitička anemija s prisutnošću seroloških antitijela izazvanih lijekom. S obzirom na registrirane smrtonosne ishode i otkrivanje antitijela karboplatina u uzorcima bolesnika koja upućuju na moguću ulogu u razvoju hemolitičke anemije, smatra se nužnim u informacije o lijeku za proizvode koji sadrže karboplatin uvrstiti upozorenje kako bi se pružile dodatne informacije o riziku.

Godinama nakon terapije karboplatinom i ostalog antineoplastičnog liječenja prijavljeni su slučajevi akutne promijelocitne leukemije (APL) i mijelodisplastičnog sindroma (MDS)/akutne mijeloične leukemije (AML). Iako je za većinu slučajeva ometajući čimbenik bilo istodobno davanje drugog lijeka (npr. etopozida, tegafura, ciklofosfamida, ifosfamida za koje je također poznato da uzrokuju sekundarne malignosti) i podležeće maligno stanje, ne može se isključiti uzročna veza između pojave tih događaja i izlaganja karboplatinu. U informacije o lijeku potrebno je uvrstiti upozorenje da su takvi događaji zabilježeni.

Procjena podataka o venookluzivnoj bolesti prikupljenih u razdoblju izvješćivanja, a koji su uključivali prijave slučajeva, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, kao i literaturne reference, idu u prilog mogućoj uzročnoj vezi između pojave venookluzivne bolesti i izlaganja karboplatinu zbog vremenskog odnosa. Smatra se da bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma abnormalne funkcije jetre ili portalne hipertenzije koji očito nisu posljedica metastaza jetre.

Zato, s obzirom na podatke prikazane u pregledanim PSUR-ovima, PRAC je mišljenja da su opravdane izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže karboplatin.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za karboplatin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) karboplatin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene procjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže karboplatin, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

[U ovaj dio potrebno je uvrstiti sljedeće odlomke:]

Hematološka toksičnost

U bolesnika liječenih karboplatinom prijavljena je hemolitička anemija s prisutnošću seroloških antitijela izazvanih lijekom. Ovakav događaj može imati smrtni ishodi.

[...]

Godinama nakon terapije karboplatinom i ostalog antineoplastičnog liječenja prijavljeni su slučajevi akutne promijelocitne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma (MDS)/akutne mijeloične leukemije (AML).

[...]

Venookluzivna bolest jetre

Prijavljeni su slučajevi venookluzivne bolesti jetre (sindrom opstrukcije sinusoida), od kojih su neki imali smrtni ishod. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma abnormalne funkcije jetre ili portalne hipertenzije koji očito nisu posljedica metastaza u jetri.

[...]

Sindrom tumorske lize (TLS)

Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište, prijavljen je sindrom tumorske lize (engl. tumour lysis syndrome, TLS) kod bolesnika nakon uzimanja samog karboplatina ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i velikom osjetljivošću na citotoksična sredstva, moraju se pomno pratiti te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti.

[...]

- Dio 4.8

[Sljedeće nuspojave lijeka potrebno je dodati pod organski sustav *Poremećaji metabolizma i prehrane* s nepoznatom učestalošću:]

Sindrom tumorske lize

Uputa o lijeku

- Dio 2

[U ovaj dio potrebno je uvrstiti sljedeće odlomke:]

Tijekom liječenja karboplatinom dobivat ćete lijekove koji će pomoći smanjiti opasnost od nastanka komplikacije pod nazivom sindrom tumorske lize, koja može biti po život opasna, a uzrokovana je kemijskim poremećajima u krvi zbog raspada umirućih stanica raka koje otpuštaju svoj sadržaj u krvotok.

- Dio 4

Učestalost nepoznata*

- grčenje mišića, slabost mišića, smetenost, gubitak ili smetnje vida, nepravilan puls, zatajenje bubrega ili abnormalni rezultati pretraga krvi (simptomi sindroma tumorske lize koji mogu biti uzrokovani brzim raspadom tumorskih stanica) (vidjeti dio 2).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u listopadu
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	26. studenog 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	25. siječnja 2017.

DODATAK I

PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR)