

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a karboplatinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalombahozatal utáni időszakban tumor lysis szindrómáról (TLS) számoltak be betegeknél az önmagában vagy más kemoterápiás szerekkel kombinációban alkalmazott karboplatin használatát követően. A TLS kialakulása terén nagy kockázatnak kitett betegeket, például a magas proliferációs rátával, nagy kiterjedésű tumorról és a citotoxikus anyagokkal szembeni nagy érzékenységgel rendelkező betegeket, gondos megfigyelés alatt kell tartani és különös gondossággal kell kezelni.

A gyógyszer által kiváltott immunhaemolyticus anaemia (DIIHA) jól ismert szövődmény, amelyről számos platinás esetben beszámoltak. A jelentéstételi időszak alatt a karboplatinral kezelt betegek esetében szerológiai gyógyszer-indukálta antitestek jelenlétét mutató haemolyticus anaemiáról számoltak be. Figyelembe véve a halálos kimenetelű eseteket, és mivel a betegek mintáiban észlelt karboplatin antitestek jelenléte arra enged következtetni, hogy a gyógyszer esetleg szerepet játszhat a haemolyticus anaemia kialakulásában, ezért szükségesnek látszik, hogy a karboplatint tartalmazó gyógyszerek kísérőirata figyelmeztetést és további tájékoztatást nyújtson erről a kockázatról.

Akut promyelocyticus leukaemia (APL) és myelodysplasiás szindróma (MDS)/akut myeloid leukaemia (AML) eseteiről számoltak éveken keresztül a karboplatinral és az egyéb daganatellenes szerekkel végzett kezelést követően. Bár a legtöbb esetben zavaró tényező az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerelés (pl. etopozid, tegafur, ciklofoszfamid, ifoszfamid, amelyekről szintén ismert, hogy másodlagos rosszindulatú folyamatokat indukálnak), valamint a rosszindulatú alapbetegség, az ok-okozati összefüggés nem zárható ki ezen események és a karboplatin-expozíció között. A kísérőiratot figyelmeztetéssel kell kiegészíteni arról, hogy ilyen eseteket figyeltek meg.

A jelentéstételi időszak során a vénaelzáródás betegséggel kapcsolatban összegyűjtött adatok értékelése – ideértve az (akár halálos kimenetelű eseteket is tartalmazó) esettanulmányokat és a szakirodalmi hivatkozásokat is - az időbeli kapcsolat miatt alátámasztják a lehetséges összefüggést a vénaelzáródás kialakulása és a karboplatin-expozíció között. Úgy határoztak, hogy monitorozni kell a betegeknél a normálistól eltérő májműködés vagy a nem egyértelműen a májattét által okozott portális hipertensio jeleit és tüneteit.

Ennek megfelelően, az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben (PSUR) foglalt adatok figyelembe vételével, a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság (PRAC) úgy értékelte, hogy a karboplatint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása**

A karboplatinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a karboplatint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, karboplatint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúzva)

#### **Alkalmazási előírás**

- 4.4 pont

[Ez a pont a következő bekezdésekkel egészül ki:]

#### **Hematológiai toxicitás**

**A karboplatinral kezelt betegek esetében szerológiai gyógyszer-indukálta antitestek jelenlétét mutató haemolyticus anaemiáról számoltak be. Ez az esemény halálos kimenetelű lehet.**

[...]

**Akut promyelocyticus leukaemiáról és myelodysplasiás szindrómáról (MDS)/akut myeloid leukaemiáról (AML) számoltak be évekkel a karboplatinral és az egyéb daganatellenes szerekkel végzett kezelést követően.**

[...]

#### **Venoocclusiv májbetegség**

**Venoocclusive májbetegség (sinusoidalis obstructio szindróma) eseteiről számoltak be, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A betegeknél ellenőrizni kell a normálistól eltérő májműködés vagy a nem egyértelműen a májattét által okozott portális hypertensio jeleit és tüneteit.**

[...]

#### **Tumor lysis szindróma (TLS)**

**A forgalombahozatal utáni időszakban tumor lysis szindrómáról (TLS) számoltak be betegeknél az önmagában vagy más kemoterápiás szerekkel kombinációban alkalmazott karboplatin használatát követően. A TLS kialakulása terén nagy kockázatnak kitett betegeket, például a magas proliferációs rátával, nagy kiterjedésű tumorról és a citotoxikus anyagokkal szembeni nagy érzékenységgel rendelkező betegeket, szoros megfigyelés alatt kell tartani és különös gondossággal kell kezelni.**

[...]

- 4.8 pont

[A következő mellékhatást kell hozzáadni nem ismert gyakorisággal az *Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek* szervrendszer rész alá:]

#### **Tumor lysis szindróma (TLS)**

#### **Betegtájékoztató**

- 2. rész

[Ez a pont a következő bekezdésekkel egészül ki:]

**A karboplatinval végzett kezelés során Ön gyógyszereket kap a tumor lízis szindrómaként ismert potenciálisan életveszélyes szövődmény csökkentésére, amelyet a vér kémiai összetételének megzavarása okoz, ami elpusztult daganatsejtek lebomlásának következménye, amelyeknek tartalma a véráramba kerül.**

- 4. rész

Gyakoriság nem ismert\*

**- izomgörcs, izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavar, szabálytalan szívverés, veseelégtelenség vagy rendellenes vérvizsgálati eredmények (tumor lízis szindróma tünetei, amelyet daganatsejtek gyors lebomlása okozhat) (lásd 2. pont).**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	Október CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. november 26.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017. január 25.

**I. FÜGGELÉK**  
**PRAC PSUR értékelő jelentés**