

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (Periodic Safety Update Report, PSUR) per carboplatino, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Successivamente alla sua immissione sul mercato, in pazienti ai quali viene somministrato carboplatino, da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici, è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale (SLT). I pazienti ad alto rischio di SLT, quali quelli con alto tasso proliferativo, carico tumorale elevato e alta sensibilità agli agenti citotossici, devono essere attentamente monitorati e devono essere adottate le precauzioni appropriate.

L'anemia emolitica autoimmune indotta da farmaci (Drug Induced Immune Haemolytic Anaemia, DIIHA) rappresenta una complicanza ben nota segnalata in relazione a diversi sali di platino. Nel corso del periodo di segnalazione, in pazienti trattati con carboplatino è stata segnalata anemia emolitica, con presenza di anticorpi sierologici indotti dal farmaco. In considerazione dei casi fatali rilevati e dell'identificazione nei campioni dei pazienti di anticorpi contro il carboplatino, che suggeriscono un suo possibile ruolo nello sviluppo dell'anemia emolitica, si ritiene necessario includere un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto dei prodotti medicinali contenenti carboplatino, per fornire ulteriori informazioni in merito a questo rischio.

Casi di leucemia promielocitica acuta (LPA) e di sindrome mielodisplastica (SMD)/leucemia mieloide acuta (LMA) sono stati segnalati anni dopo la terapia con carboplatino e altri trattamenti antineoplastici. Sebbene la maggior parte dei casi siano stati confusi dalla somministrazione di farmaci concomitanti (ad es. etoposide, tegafur, ciclofosfamide o ifosfamide, che inoltre notoriamente inducono malignità secondarie) e dalla patologia maligna di base, un'associazione causale tra il verificarsi di questi eventi e l'esposizione al carboplatino non può essere esclusa. Nelle informazioni sul prodotto deve essere inserita un'avvertenza per informare dell'osservazione di tali eventi.

Visto il rapporto temporale, la valutazione dei dati sulla malattia veno-occlusiva raccolti durante il periodo di segnalazione, che comprendevano relazioni casistiche, compresi i casi fatali, e riferimenti nella letteratura, supporta una possibile associazione causale tra la manifestazione della malattia veno-occlusiva e l'esposizione al carboplatino. Si ritiene che i pazienti debbano essere monitorati per segni e sintomi di anomalie della funzionalità epatica o ipertensione portale non chiaramente dovuti alle metastasi epatiche.

Di conseguenza, alla luce dei dati presentati nei PSUR revisionati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti carboplatino fossero giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative al carboplatino, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> carboplatino sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti carboplatino attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

[In questa sezione devono essere inseriti i seguenti paragrafi:]

Tossicità ematologica

In pazienti trattati con carboplatino è stata segnalata anemia emolitica, con presenza di anticorpi sierologici indotti dal farmaco. Questo evento può essere fatale.

[...]

La leucemia promielocitica acuta (LPA) e la sindrome mielodisplastica (SMD)/leucemia mieloide acuta (LMA) sono stati segnalate anni dopo la terapia con carboplatino e altri trattamenti antineoplastici.

[...]

Malattia veno-occlusiva epatica

Sono stati segnalati casi di malattia veno-occlusiva epatica (sindrome da ostruzione sinusoidale), alcuni dei quali sono stati fatali. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di anomalie della funzionalità epatica o ipertensione portale non chiaramente dovuti alle metastasi epatiche.

[...]

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

Successivamente alla sua immissione sul mercato, in pazienti ai quali viene somministrato carboplatino, da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici, è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale (SLT). I pazienti ad alto rischio di SLT, quali quelli con alto tasso proliferativo, carico tumorale elevato e alta sensibilità agli agenti citotossici, devono essere attentamente monitorati e devono essere adottate le precauzioni appropriate.

[...]

- Paragrafo 4.8

[Sotto la classe sistemico-organica (System Organ Class, SOC) *Disturbi del metabolismo e della nutrizione* deve essere aggiunta, con frequenza non nota, la seguente reazione avversa al farmaco:]

Sindrome da lisi tumorale

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

[In questa sezione devono essere inseriti i seguenti paragrafi:]

Durante il trattamento con carboplatino Lei riceverà farmaci che contribuiscono a limitare l'insorgenza di una complicanza potenzialmente fatale conosciuta come sindrome da lisi tumorale, causata da alterazioni a livello della chimica ematica dovute al rilascio del contenuto delle cellule tumorali morte nel flusso sanguigno in seguito alla loro degradazione.

- Paragrafo 4

Frequenza non nota*

- crampi muscolari, debolezza muscolare, stato confusionale, perdita o disturbi della visione, aritmie cardiache, insufficienza renale o anomalie nei risultati delle analisi del sangue (sintomi della sindrome da lisi tumorale, che può essere causata dalla degradazione rapida delle cellule tumorali) (vedere Paragrafo 2).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di ottobre
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	26 novembre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25 gennaio 2017

APPENDICE I

Rapporto della valutazione del PSUR da parte del PRAC