

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor carboplatine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In de ervaring na het in de handel brengen, is tumorlysisyndroom (TLS) gemeld bij patiënten na het gebruik van carboplatine alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast, en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten nauwlettend gevolgd worden en gepaste voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden.

Geneesmiddelopgewekte immuunhemolytische anemie (DIIHA, drug induced immune haemolytic anaemia) is een bekende complicatie die gemeld wordt bij verschillende platinumzouten. In de meldingsperiode is hemolytische anemie, samen met de aanwezigheid van serologische geneesmiddelopgewekte antilichamen, gemeld bij patiënten die behandeld werden met carboplatine. Rekening houdend met de gevonden fatale gevallen en de detectie van antilichamen tegen carboplatine in de monsters van de patiënten die op een mogelijke rol duiden in de ontwikkeling van hemolytische anemie, wordt het nodig geacht een waarschuwing toe te voegen in de productinformatie van carboplatinehoudende geneesmiddelen om meer informatie te geven over dit risico.

Jaren na therapie met carboplatine en andere antineoplastische behandelingen zijn gevallen gemeld van acute promyelocytische leukemie (APL) en myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML). Hoewel de meeste gevallen onduidelijk waren door toediening van gelijktijdige medicatie (bijv. etoposide, tegafur, cyclofosfamide, ifosfamide waarvan ook bekend is dat ze secundaire maligniteiten opwekken) en een onderliggende maligne aandoening, kan een oorzakelijk verband tussen het optreden van deze voorvallen en blootstelling aan carboplatine niet uitgesloten worden. Er moet een waarschuwing toegevoegd worden in de productinformatie om aan te geven dat er dergelijke voorvallen waargenomen zijn.

De evaluatie van gegevens over veno-occlusieve ziekte die verzameld zijn in de meldingsperiode, waaronder casusrapporten met ook fatale gevallen, en literaire referenties, ondersteunt een mogelijk oorzakelijk verband tussen het optreden van veno-occlusieve ziekte en blootstelling aan carboplatine wegens de temporele relatie. Men is van oordeel dat patiënten gecontroleerd moeten worden op tekenen en symptomen van afwijkende leverfunctie of portale hypertensie die niet duidelijk het gevolg zijn van levermetastasen.

In het licht van de gegevens die gepresenteerd zijn in de geactualiseerde PSUR's was het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die carboplatine bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor carboplatine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) carboplatine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die carboplatine bevatten op dit moment in de EU zijn

goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

[De volgende paragrafen moeten aan deze rubriek worden toegevoegd:]

Hematologische toxiciteit

Hemolytische anemie met de aanwezigheid van serologische geneesmiddelopgewekte antilichamen is gemeld bij patiënten die behandeld werden met carboplatine. Dit voorval kan fataal zijn.

[...]

Jaren na therapie met carboplatine en andere antineoplastische behandelingen zijn gevallen gemeld van acute promyelocytische leukemie en myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML).

[...]

Veno-occlusieve leverziekte

Er zijn gevallen gemeld van veno-occlusieve ziekte (sinusoïdaal-obstructiesyndroom), waarvan sommige fataal waren. Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van afwijkende leverfunctie of portale hypertensie die niet duidelijk het gevolg zijn van levermetastasen.

[...]

Tumorlyssyndroom (TLS)

In de ervaring na het in de handel brengen, is tumorlyssyndroom (TLS) gemeld bij patiënten na het gebruik van carboplatine alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast, en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten nauwlettend gevolgd worden en gepaste voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden.

[...]

- Rubriek 4.8

[De volgende bijwerking moet toegevoegd worden onder de systeem/orgaanklasse *Voedings- en stofwisselingsstoornissen* met als frequentie niet bekend:]

Tumorlyssyndroom

Bijsluiter

- Rubriek 2

[De volgende paragrafen moeten aan deze rubriek worden toegevoegd:]

Tijdens behandeling met carboplatine krijgt u geneesmiddelen die een mogelijk levensbedreigende complicatie helpen verminderen, bekend als het tumorlyssyndroom, dat veroorzaakt wordt door chemische verstoringen in het bloed wegens de afbraak van afstervende kankercellen die hun inhoud in de bloedsomloop afgeven.

- Rubriek 4

Frequentie niet bekend*

- spierkrampen, spierzwakte, verwarring, verlies of verstoring van het gezichtsvermogen, onregelmatige hartslag, nierfalen of afwijkende testresultaten in het bloed (symptomen van het tumorlyssyndroom dat veroorzaakt kan worden door de snelle afbraak van tumorcellen) (zie rubriek 2).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober, bijeenkomst van de CMDh
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	26 november 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 januari 2017

BIJLAGE I

PRAC PSUR beoordelingsrapport