

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for karboplatin, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I erfaring etter markedsføring har tumorlysesyndrom (TLS) blitt rapportert hos pasienter etter bruk av karboplatin alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med høy proliferativ rate, høy tumorvekstbelastning og høy sensitivitet overfor cytotoksiske midler, skal overvåkes nøye, og det må tas egnede forholdsregler.

Legemiddelindusert immun hemolytisk anemi (DIIHA, Drug induced immune haemolytic anaemia) er en velkjent komplikasjon som er rapportert for flere platinsalter. I rapporteringsperioden har hemolytisk anemi, med tilstedeværelse av serologiske legemiddelinduserte antistoffer, blitt rapportert hos pasienter som behandles med karboplatin. Med hensyn til de dødelige tilfellene innhentet, og deteksjonen av karboplatinantistoffer i pasientenes prøver, som antyder en mulig rolle i utviklingen av hemolytisk anemi, anses det som nødvendig å inkludere en advarsel i produktinformasjonen for legemidler som inneholder karboplatin for å ytterligere informere om denne risikoen.

Tilfeller med akutt promyelocytisk leukemi (APL) og myelodysplastisk syndrom (MDS)/akutt myeloid leukemi (AML) har blitt rapportert flere år etter behandlingen med karboplatin og andre antineoplastiske behandlinger. Selv om de fleste tilfellene ble påvirket av administrering av samtidige legemidler (f.eks. etoposid, tegafur, cyklofosamid, ifosfamid som også er kjent for å indusere sekundære maligniteter) og underliggende malign tilstand, kunne en kausal forbindelse mellom forekomsten av disse hendelsene og karboplatineksponering ikke ekskluderes. En advarsel for å informere om at slike hendelser har blitt observert skal innføres i produktinformasjonen.

Evalueringen av data om venookklusiv sykdom innhentet i rapporteringsperioden, som inkluderte tilfellerapporter, inkludert dødelige tilfeller, og litteraturreferanser, støtter en mulig kausal tilknytning mellom forekomsten av venookklusiv sykdom og karboplatineksponering på grunn av det tidsmessige forholdet. Det vurderes at pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på unormal leverfunksjon eller portal hypertensjon, som ikke tydeligvis resulterer fra levermetastaser.

Derfor, sett i lyset av data som er presentert i de gjennomgåtte PSUR(er), vurderte PRAC at endringer av produktinformasjonen for legemidler som inneholder karboplatin, var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for karboplatin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet karboplatin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder karboplatin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

## Preparatomtale

- Punkt 4.4

[Følgende paragrafer skal settes inn i dette punktet:]

### Hematologisk toksisitet

**Hemolytisk anemi, med tilstedeværelse av serologiske legemiddelinduserte antistoffer, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med karboplatin. Denne hendelsen kan være dødelig.**

[...]

**Akutt promyelocytisk leukemi og myelodysplastisk syndrom (MDS)/akutt myeloid leukemi (AML) har blitt rapportert flere år etter behandlingen med karboplatin og andre antineoplastiske behandlinger.**

[...]

### Venookklusiv leversykdom

**Tilfeller av hepatisk venookklusiv sykdom (sinusoidalt obstruksjonssyndrom) har blitt rapportert, og noen av disse var dødelige. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på unormal leverfunksjon eller portal hypertensjon, som åpenbart ikke stammer fra levermetastaser.**

[...]

### Tumorlysesyndrom (TLS)

**I erfaring etter markedsføring har tumorlysesyndrom (TLS) blitt rapportert hos pasienter etter bruk av karboplatin alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler. Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med høy proliferasjonsrate, høy tumorvekstbelastning og høy sensitivitet overfor cytotoxiske legemidler, skal overvåkes nøye, og det må tas egnede forholdsregler.**

[...]

- Punkt 4.8

[Den følgende negative legemiddelreaksjonen skal legges til under SOC *stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer* med en ikke kjent frekvens:]

### Tumorlysesyndrom

## Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

[Følgende paragrafer skal settes inn i dette avsnittet:]

**Under behandling med karboplatin vil du gis legemidler som bidrar til å redusere en potensielt livstruende komplikasjon, kjent som tumorlysesyndrom, som er forårsaket av nedbrytning av kreftceller. Dette fører til at kreftcellenes innhold havner i blodstrømmen, noe som gir kjemisk ubalanse i blodet.**

- Avsnitt 4

Forekommer hos et ukjent antall brukere\*

**- muskelkramper, muskelsvakhet, forvirring, synstap eller -forstyrrelser, uregelmessig hjerterytme, nyresvikt eller unormale blodprøveresultater (symptomer på tumorlysesyndrom som kan forårsakes av den hurtige nedbrytningen av kreftceller) (se avsnitt 2).**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Oktober CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	26/11/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	25/01/2017

## **BILAG I**

### **PRAC PSUR evalueringsrapport**