

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji karboplatyny, wnioski naukowe są następujące:

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i dużą podatnością na działanie leków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Polekowa odpornościowa niedokrwistość hemolityczna (ang. drug-induced immune haemolytic anaemia, DIIHA) jest znanym powikłaniem notowanym w wyniku zastosowania niektórych soli platyny. W okresie raportowania u pacjentów leczonych karboplatyną zgłaszano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem indukowanych lekiem przeciwciał odpornościowych. W związku z przypadkami zgonów oraz wykryciem przeciwciał przeciw karboplatynie w próbkach pobranych od pacjentów, co świadczy o możliwej roli leku w rozwoju niedokrwistości hemolitycznej, konieczne jest dodanie ostrzeżenia w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających karboplatynę, w celu przekazania dodatkowej informacji o tym zagrożeniu.

Przypadki ostrej białaczki promielocytowej (ang. acute promyelocytic leukaemia, APL) i zespołu mielodysplastycznego (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) odnotowywano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatyną lub innych terapii przeciwnowotworowych. Chociaż w większości przypadków obraz był zaburzany jednoczesnym stosowaniem innych leków (np. etopozydu, tegafuru, cyklofosfamidu czy ifosfamidu, również przyczyniających się do powstawania nowotworów wtórnych) oraz podstawową chorobą nowotworową, nie można wykluczyć związku przyczynowego między występowaniem tych zdarzeń i narażeniem na działanie karboplatyny. W drukach informacyjnych należy zamieścić ostrzeżenie informujące o odnotowaniu tego typu zdarzeń.

Ocena danych dotyczących choroby zarostowej żył, zebranych w okresie raportowania, obejmująca opisy przypadków – w tym przypadków śmiertelnych – oraz bibliografię, świadczy o możliwym związku przyczynowym oraz zależnością czasową między występowaniem choroby zarostowej żył i narażeniem na działanie karboplatyny. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, nie wynikające w oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

Dlatego też, biorąc pod uwagę dane przedstawione w ocenianych raportach PSUR, komitet PRAC uznał za konieczne wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających karboplatynę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących karboplatyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną karboplatyna pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające karboplatynę są obecnie do obrotu w UE, czy są przedmiotem

przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego
(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

[W tym punkcie należy zamieścić następujące akapity:]

Działanie toksyczne na układ krwiotwórczy

U pacjentów leczonych karboplatiną notowano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem polekowych przeciwciał odpornościowych. Może to prowadzić do zgonu.

[...]

Przypadki ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) notowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatiną lub innych terapii przeciwnowotworowych.

[...]

Choroba zarostowa żył wątrobowych

Odnotowano przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (zespołu niedrożności zatokowej wątroby), przy czym niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, nie wynikające w oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

[...]

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

[...]

- Punkt 4.8

[następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* klasyfikacji układów i narządów z częstością „częstość nieznaną”:]

Zespół rozpadu guza

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

[W tym punkcie należy zamieścić następujące akapity:]

Podczas leczenia karboplatiną zostaną podane leki, które pomogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia mogącego zagrażać życiu powikłania, znanego jako zespół rozpadu guza,

spowodowanego zaburzeniami biochemicznymi we krwi, wywołanymi rozpadem obumierających komórek rakowych, które uwalniają swoją zawartość do krwiobiegu.

- Punkt 4

Częstość nieznana*

- skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie, utrata wzroku lub zaburzenia widzenia, nieregularne bicie serca, niewydolność nerek lub nieprawidłowe wyniki badań krwi (objawy zespołu rozpadu guza, które mogą być spowodowane szybkim obumieraniem komórek guza) (patrz punkt 2).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	26 listopada 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	25 stycznia 2017 r.

ZAŁĄCZNIK I

Raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR)