

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para carboplatina, as conclusões científicas são as seguintes:

Na experiência pós-introdução no mercado, foi observada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes após a utilização de carboplatina isolada ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes em risco elevado de SLT, como doentes com elevada taxa proliferativa, elevada carga tumoral e elevada sensibilidade a agentes citotóxicos devem ser monitorizados de perto e devem ser tomadas as devidas precauções.

A anemia hemolítica imune induzida por medicamento (AHIIM) é uma conhecida complicação notificada devido a vários sais de platina. Durante o período de notificação, a anemia hemolítica, com a presença de anticorpos serológicos induzidos pelo medicamento, foi notificada em doentes tratados com carboplatina. Em consideração aos casos fatais observados e deteção de anticorpos à carboplatina em amostras de doentes, sugerindo um possível fator no desenvolvimento de anemia hemolítica, é considerado necessário incluir um aviso na informação do produto de medicamentos contendo carboplatina para informar sobre este risco.

Foram notificados casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) e síndrome mielodiplásica (SMD)/ leucemia mielóide aguda (LMA) anos após terapêutica com carboplatina e outros tratamentos antineoplásicos. Embora a maioria dos casos tenha sido confundida por administração de medicação concomitante (por exemplo, etoposida, tegafur, ciclofosfamida, ifosfamida que são também conhecidos por induzir malignidades) e condição de malignidade subjacente, não pode ser excluída uma associação causal entre a ocorrência destes eventos e a exposição a carboplatina. Deve ser inserido um aviso em como estes eventos foram observados na informação do produto.

A avaliação dos dados sobre doença venooclusiva recolhidos durante o período de notificação, que incluiu relatórios de caso, incluindo casos fatais e referências de literatura, sustenta uma possível associação causal entre a ocorrência de doença venooclusiva e a exposição a carboplatina devido à relação temporal. É considerado que os doentes devem ser monitorizados em relação a sinais e sintomas de função hepática anormal ou hipertensão portal que não resultam obviamente de metástases hepáticas.

Assim, à luz dos dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações à informação de produto dos medicamentos contendo carboplatina foram contempladas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a carboplatina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) carboplatina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que os medicamentos adicionais contendo carboplatina estão atualmente autorizados na UE ou sujeitos a procedimentos de autorização futuros na UE, o CMDh recomenda que estas autorizações de mercado sejam ajustadas em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

[Os seguintes parágrafos devem ser introduzidos nesta secção:]

Toxicidade hematológica

Foi notificada anemia hemolítica, com a presença de anticorpos serológicos induzidos pelo medicamento, em doentes tratados com carboplatina. Este evento pode ser fatal.

[...]

Foi notificada leucemia promielocítica aguda (LPA) e síndrome mielodiplásica (SMD)/ leucemia mielóide aguda (LMA) anos após terapêutica com carboplatina e outros tratamentos antineoplásicos.

[...]

Doença hepática venooclusiva

Foram notificados casos de doença hepática venooclusiva (síndrome de obstrução sinusoidal), alguns dos quais fatais. Os doentes devem ser monitorizados em relação a sinais e sintomas de função hepática anormal ou hipertensão portal que não resultam obviamente de metástases hepáticas.

[...]

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Na experiência pós-introdução no mercado, foi observada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes após a utilização de carboplatina isolada ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes em risco elevado de SLT, como doentes com elevada taxa proliferativa, elevada carga tumoral e elevada sensibilidade a agentes citotóxicos devem ser monitorizados de perto e devem ser tomadas as devidas precauções.

[...]

- Secção 4.8

[A seguinte reação adversa ao medicamento deve ser adicionada sob SOC *Doenças do metabolismo e da nutrição* com frequência desconhecida:]

Síndrome de lise tumoral

Folheto Informativo

- Secção 2

[Os seguintes parágrafos devem ser introduzidos nesta secção:]

Durante o tratamento com carboplatina, ser-lhe-ão administrados medicamentos que ajudam a reduzir uma complicação com possível risco de vida conhecida por síndrome de lise tumoral, que é provocada por perturbações químicas no sangue devido à decomposição das células cancerosas que libertam o seu conteúdo para o fluxo sanguíneo.

- Secção 4

Frequência desconhecida*

- câibras musculares, fraqueza muscular, confusão, perda ou perturbações na visão, batimento cardíaco irregular, insuficiência renal ou resultados clínicos anormais (sintomas da síndrome de lise tumoral que pode ser provocada pela decomposição rápida de células tumorais) (ver secção 2).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de Outubro
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	26 de novembro de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	25 de janeiro de 2017

APÊNDICE I

Relatório de Avaliação do RPS pelo PRAC