

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru carboplatină, concluziile științifice sunt următoarele:

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață s-a raportat sindromul de liză tumorală (SLT) la pacienți, ca urmare a utilizării carboplatinei în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapeutice. Pacienții cu risc crescut de SLT, cum sunt pacienții cu rată crescută de proliferare, încărcătură tumorală mare și sensibilitate crescută la medicamentele citotoxice trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

Anemia hemolitică autoimună indusă de medicament (Drug induced immune haemolytic anaemia, DIIHA) este o complicație binecunoscută, raportată pentru mai multe săruri de platină. În timpul perioadei de raportare, la pacienții tratați cu carboplatină s-a raportat anemie hemolitică, însoțită de prezența anticorpilor serologici induși de medicament. Luând în considerare cazurile letale consemnate și detectarea de anticorpi împotriva carboplatinei în probele prelevate de la pacienți, care sugerează un rol posibil cu privire la apariția anemiei hemolitice, s-a considerat necesară includerea unei atenționări în cadrul informațiilor referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin carboplatină, în vederea unei informări suplimentare cu privire la acest aspect.

După câțiva ani de la terapia cu carboplatină și alte tratamente antineoplazice s-au raportat cazuri de leucemie progranulocitară acută (LPA) și sindrom mielodisplazic (SMD)/leucemie granulocitară acută (LGA). Cu toate că în majoritatea cazurilor determinarea cauzelor a fost influențată de factori de confuzie reprezentați de administrarea concomitentă de medicamente (de exemplu etopozidă, tegafur, ciclofosamidă, ifosfamidă, despre care se cunoaște că induc, de asemenea, malignități secundare) și de patologia malignă de fond, nu a putut fi exclusă o asociere cauzală între apariția acestor evenimente și expunerea la carboplatină. În cadrul informațiilor referitoare la medicament trebuie inclusă o atenționare cu privire la faptul că s-au observat astfel de evenimente. Evaluarea datelor privind boala veno-ocluzivă colectate în timpul perioadei de raportare, care a inclus raportări de caz, inclusiv cazuri letale, precum și referințele din literatura de specialitate, susțin o posibilă asociere cauzală între apariția bolii veno-ocluzive și expunerea la carboplatină, din cauza relației temporale. S-a considerat că pacienții trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele unei disfuncții hepatice sau ale hipertensiunii portale, care nu sunt rezultatul evident al metastazelor hepatice.

Prin urmare, pe baza datelor prezentate în RPAS-urile analizate, PRAC a considerat că se impun modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin carboplatină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru carboplatină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin carboplatină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin carboplatină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

[Paragrafele următoare trebuie introduse la acest punct:]

Toxicitate hematologică

La pacienții tratați cu carboplatină s-a raportat anemie hemolitică, însoțită de prezența anticorpilor serologici induși de medicament. Acest eveniment poate fi letal.

[...]

După câțiva ani de la terapia cu carboplatină și alte tratamente antineoplazice s-au raportat leucemie progranulocitară acută și sindrom mielodisplazic (SMD)/leucemie granulocitară acută (LGA).

[...]

Boală veno-ocluzivă hepatică

S-au raportat cazuri de boală veno-ocluzivă hepatică (sindrom de obstrucție sinusoidală), dintre care unele au fost letale. Pacienții trebuie monitorizați cu privire la semnele și simptomele unei disfuncții hepatice sau ale hipertensiunii portale, care nu sunt rezultatul evident al metastazelor hepatice.

[...]

Sindrom de liză tumorală (SLT)

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață s-a raportat sindromul de liză tumorală (SLT) la pacienți, ca urmare a utilizării carboplatinei în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente chimioterapeutice. Pacienții cu risc crescut de SLT, cum sunt pacienții cu rată crescută de proliferare, încărcătură tumorală mare și sensibilitate crescută la medicamentele citotoxice trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

[...]

- Pct. 4.8

[Următoarea reacție adversă la medicament trebuie adăugată la categoria de clasificare pe aparate, sisteme și organe (system organ class, SOC) *Tulburări metabolice și de nutriție*, cu frecvență necunoscută:]

Sindrom de liză tumorală

Prospect

- Pct. 2

[Paragrafele următoare trebuie introduse la acest punct:]

În timpul tratamentului cu carboplatină vi se vor administra medicamente care contribuie la reducerea apariției unei complicații care poate pune viața în pericol, cunoscută sub denumirea de sindrom de liză tumorală, provocat de perturbările chimice din sânge determinate de

descompunerea celulelor canceroase în curs de distrugere, al căror conținut este eliberat în circulația sângelui.

- Pct. 4

Cu frecvență necunoscută*

- crampe musculare, slăbiciune musculară, confuzie, pierdere a vederii sau perturbări ale vederii, bătăi neregulate ale inimii, insuficiență renală sau rezultate anormale la analizele de sânge (simptome ale sindromului de liză tumorală, care poate fi cauzat de descompunerea rapidă a celulelor tumorale) (vezi pct. 2).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din octombrie
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	26 noiembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	25 ianuarie 2017

ANEXA I

Raport de evaluare al PRAC privind RPAS