

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre karboplatinu, sú vedecké závery nasledovné:

Po uvedení lieku na trh bol syndróm nádorového rozpadu (Tumor Lysis syndrome, TLS) hlásený u pacientov, ktorí užívali karboplatinu samotnú alebo v kombinácii s inými formami chemoterapie. Vysoko rizikovní pacienti, napríklad pacienti s vysokou proliferačnou aktivitou, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické látky, musia byť neustále monitorovaní a musia byť u nich prijaté príslušné preventívne opatrenia.

Liekmi vyvolaná autoimunitná hemolytická anémia (Drug induced immune haemolytic anaemia, DIIHA) je známa komplikácia, ktorá bola hlásená u niektorých solí platiny. Počas sledovaného obdobia bola u pacientov liečených karboplatinou hlásená hemolytická anémia s prítomnosťou sérologických protilátok vyvolaných užívaním lieku. Vzhľadom na hlásené prípady úmrtí a výskyt protilátok na karboplatinu vo vzorkách pacienta, ktoré naznačujú možný súvis hemolytickej anémie s užívaním karboplatiny, je nevyhnutné, aby v informáciách o liekoch obsahujúcich karboplatinu boli uvedené tieto riziká s cieľom informovania pacientov.

Niekoľko rokov po ukončení liečby karboplatinou a ďalšími antineoplastikami boli hlásené prípady akútnej promyelocytovej leukémie (APL) a myelodysplastického syndrómu (MDS) / akútnej myeloidnej leukémie (AML). Napriek tomu, že vo väčšine týchto prípadov boli podávané súbežné lieky (napr. Etopozid, Tegafur, Cyklofosfamid, Ifosmafim, o ktorých je tiež známe, že spôsobujú sekundárne zhubné nádory) a boli prítomné základné nádorové ochorenia, nie je možné vylúčiť príčinnú súvislosť medzi týmito ochoreniami a užívaním karboplatiny. Je nevyhnutné, aby informácie o lieku obsahovali varovanie o výskyte týchto udalostí.

Výsledky vyhodnotenia údajov týkajúcich sa venookluzívneho ochorenia, ktoré boli získané počas sledovaného obdobia vrátane prípadov úmrtia, ako aj údaje obsiahnuté v odbornej literatúre, dokladajú príčinnú súvislosť medzi výskytom venookluzívneho ochorenia a užívaním karboplatiny vzhľadom na časový súvis. Je nevyhnutné, aby boli u pacientov monitorované prejavy a príznaky abnormálnej funkcie pečene alebo portálovej hypertenzie, aj keď tie nemajú priamy súvis s metastázami v pečeni.

Preto, so zreteľom na údaje uvedené v revidovaných správach o bezpečnosti lieku, považuje komisia PRAC zmeny v informácii o liekoch obsahujúcich karboplatinu za opodstatnené.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre karboplatinu je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) karboplatinu je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce karboplatinu, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

[Nasledujúce odseky majú byť včlenené do tejto časti:]

##### Hematologická toxicita

U pacientov liečených karboplatinou bola hlásená hemolytická anémia s prítomnosťou sérologických protilátok vyvolaných užívaním lieku. Táto udalosť môže mať za následok úmrtie.

[...]

Niekoľko rokov po ukončení liečby karboplatinou a ďalšími antineoplastikami boli hlásené prípady akútnej promyelocytovej leukémie a myelodysplastického syndrómu (MDS) / akútnej myeloidnej leukémie (AML).

[...]

##### Venookluzívne ochorenie pečene

Boli hlásené prípady venookluzívneho ochorenia pečene (syndróm obštrukcie pečeneňových sinusoidov), niektoré s následkom úmrtia. Je nevyhnutné, aby boli u pacientov monitorované prejavy a príznaky abnormálnej funkcie pečene alebo portálovej hypertenzie, aj keď tie nemajú priamy súvis s metastázami v pečeni.

[...]

##### Syndróm nádorového rozpadu (TLS)

Po uvedení lieku na trh bol syndróm nádorového rozpadu (Tumor Lysis syndrome, TLS) hlásený u pacientov, ktorí užívali karboplatinu samotnú alebo v kombinácii s inými formami chemoterapie. Vysoko rizikoví pacienti, napríklad pacienti s vysokou proliferačnou aktivitou, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické látky, musia byť neustále monitorovaní a musia byť u nich prijaté príslušné preventívne opatrenia.

[...]

- Časť 4.8

[Nasledujúce nežiaduce účinky musia byť doplnené k štandardnej starostlivosti (standard of care, SOC) *Poruchy metabolizmu a výživy* s neznámou frekvenciou výskytu:]

##### Syndróm nádorového rozpadu

#### Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2:

[Nasledujúce odseky majú byť včlenené do tejto časti:]

V rámci liečby karboplatinou vám budú podávané lieky, ktoré zmierňujú potenciálne život ohrozujúcu komplikáciu s názvom syndróm nádorového rozpadu, ktorá je zapríčinená chemickými

**zmenami krvi z dôvodu rozpadu rakovinových buniek, ktoré uvoľňujú svoj obsah do krvného obehu.**

- Časť 4:

Neznáma frekvencia výskytu\*

**- svalové kŕče, svalová slabosť, zmätenosť, strata alebo poruchy zraku, nepravidelný srdcový tep, zlyhanie obličiek alebo abnormálne výsledky krvných testov (príznaky syndrómu nádorového rozpadu, ktoré môžu byť zapríčinené rýchlym rozpadom nádorových buniek) (viď časť 2).**

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

### Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Október
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	26. november 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	25. január 2017

## **PRÍLOHA I**

### **Hodnotiaca správa PRAC PSUR**