

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za karboplatin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Izkušnje v obdobju trženja vključujejo poročila o sindromu tumorske lize (TLS- tumour lysis syndrome) pri bolnikih po uporabi karboplatina v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike, pri katerih je tveganje za TLS visoko, npr. bolnike z visokim tveganjem za proliferacijo, velikim tumorskim bremenom in visoko občutljivostjo na citotoksična zdravila, je treba natančno spremljati in pri njih uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe.

Z zdravili povzročena imunska hemolitična anemija (DIIHA- Drug induced immune haemolytic anaemia) je znan zaplet, o katerem poročajo pri več soled platine. V obdobju poročanja so pri bolnikih, ki so prejeli karboplatin, poročali o hemolitični anemiji in prisotnosti z zdravili povzročenih protiteles v serumu. Ob upoštevanju smrtnih primerov, o katerih so poročali, in prisotnosti protiteles proti karboplatinu v vzorcih bolnikov, kar nakazuje njihovo morebitno vlogo pri razvoju hemolitične anemije, je treba v informacije o zdravilih, ki vsebujejo karboplatin, vključiti opozorilo, ki omogoča nadaljnje obveščanje o tveganju.

Več let po zdravljenju s karboplatinom in drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe so poročali o primerih akutne promielocitne levkemije (APL) in mielodisplastičnega sindroma (MDS)/akutne mieločne levkemije (AML). Čeprav so k nastanku večine od teh primerov pripomogla sočasno uporabljena zdravila (npr. etopozid, tegafur, ciklofosamid, ifosfamid, ki so znani povzročitelji sekundarnih malignomov) in osnovna maligna stanja, vzročne povezave med pojavom teh dogodkov in izpostavljenostjo karboplatinu ni mogoče izključiti. V informacije o zdravilu je treba vključiti opozorilo o pojavu teh dogodkov v preteklosti.

Vrednotenje podatkov o venookluzivni bolezni, zbranih v obdobju poročanja, ki vključujejo poročila o primerih, vključno s smrtnimi primeri, in navedbo virov, podpira morebitno vzročno povezavo med pojavom venookluzivne bolezni in izpostavljenostjo karboplatinu zaradi časovne povezave. Upošteva se, da je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov nenormalnega delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki niso očitna posledica metastaz jeter.

Zato je odbor PRAC ob upoštevanju podatkov, predstavljenih v pregledanem poročilu PSUR, menil, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo karboplatin, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za karboplatin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) karboplatin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo karboplatin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.4

[V to poglavje je treba vključiti spodnje odstavke:]

#### **Hematološka toksičnost**

**Pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, so poročali o hemolitični anemiji in prisotnosti z zdravili povzročenih protiteles v serumu. Ta dogodek je lahko smrten.**

[...]

**Več let po zdravljenju s karboplatinom in drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe so poročali o primerih akutne promielocitne levkemije in mielodisplastičnega sindroma (MDS)/akutne mieloične levkemije (AML).**

[...]

#### **Venookluzivna bolezen jeter**

**Poročali so o primerih venookluzivne bolezni jeter (sinusoidni obstruktivni sindrom), ki so bili v nekaterih primerih smrtni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov nenormalnega delovanja jeter ali portalne hipertenzije, ki niso očitna posledica metastaz jeter.**

[...]

#### **Sindrom tumorske lize (TLS)**

**Izkušnje v obdobju trženja vključujejo poročila o sindromu tumorske lize (TLS - Tumour lysis syndrome) pri bolnikih po uporabi karboplatina v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike, pri katerih je tveganje za TLS visoko, npr. bolnike z visokim tveganjem za proliferacijo, velikim tumorskim bremenom in visoko občutljivostjo na citotoksična zdravila, je treba natančno spremljati in pri njih uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe.**

[...]

- Poglavlje 4.8

[Spodnji neželeni učinek je treba dodati za organski sistem *Presnovne in prehranske motnje* z neznan pogostostjo:]

#### **Sindrom tumorske lize**

#### **Navodilo za uporabo**

- Poglavlje 2

[V to poglavje je treba vključiti spodnja odstavka:]

**Med zdravljenjem s karboplatinom boste prejeli zdravila, ki pomagajo zmanjševati morebitne življenjsko nevarne zaplete, poznane kot sindrom tumorske lize, ki ga**

**povzročajo kemične spremembe v krvi zaradi razpada propadajočih rakavih celic in sproščanja njihove vsebine v krvni obtok.**

- Poglavlje 4

Pogostost neznana\*

**- mišični krči, oslabelost mišic, zmedenost, izguba ali motnje vida, nepravilen srčni utrip, odpoved ledvic ali nenormalne vrednosti krvnih preiskav (simptomi sindroma tumorske lize, ki ga lahko povzroči hiter razpad tumorskih celic) (glejte poglavje 2).**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh v oktobru
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	26. 11. 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	25. 1. 2017

## **PRILOGA I**

### **Poročilo odbora PRAC o oceni PSUR**