

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för karboplatin, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Vid uppföljning efter godkännande för försäljning har tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterat hos patienter efter användning av karboplatin i monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, t.ex. patienter med hög proliferativ aktivitet, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska följas noga och lämpliga åtgärder vidtas.

Läkemedelsframkallad immunhemolytisk anemi (DIIHA, drug induced immune haemolytic anaemia) är en bekräftad komplikation som rapporterats med flera platinasalter. Under rapporteringsperioden har hemolytisk anemi, i närvaro av serologiska läkemedelsframkallade antikroppar, rapporterat hos patienter som fått behandling med karboplatin. Med hänsyn till de dödsfall som rapporterats och påvisandet av karboplatinantikroppar i patientprover vilket tyder på en möjlig roll i utvecklingen av hemolytisk anemi, bedöms det nödvändigt att inkludera en varning i produktinformation till läkemedel som innehåller karboplatin för att ytterligare varna om denna risk.

Fall av akut promyeloisk leukemi (APL) och myelodysplastiska syndrom (MDS)/akut myeloid leukemi (AML) har rapporterats flera år efter behandling med karboplatin och andra cellgifter. Även om samtidig behandling med andra läkemedel (t.ex. etoposid, tegafur, cyklofosamid, ifosfamid vilka också konstaterats inducera sekundära maligniteter) och underliggande maligna tillstånd i de flesta fall utgjorde vilseledande faktorer, kunde ett orsakssamband mellan dessa händelser och karboplatin inte uteslutas. En varning för att informera om att sådana händelser har observerats ska läggas till i produktinformationen.

Utvärdering av uppgifter om venös ocklusiv sjukdom insamlade under rapporteringsperioden, vilket omfattade fallrapporter, även fall med dödlig utgång, och referenser i litteraturen, stöder ett möjligt orsakssamband mellan venös ocklusiv sjukdom och karboplatinexponering på grund av det temporala förhållandet. Vår bedömning är att patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på nedsatt leverfunktion eller portahypertension utan uppenbart samband med levermetastaser.

Med anledning av de uppgifter som presenteras i de granskade PSUR ansåg PRAC att ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller karboplatin var berättigade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för karboplatin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller karboplatin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den utsträckning som ytterligare läkemedel som innehåller karboplatin för närvarande är godkända i EU eller blir föremål för framtida ansökningar om godkännande för försäljning inom EU rekommenderar CMD(h) att sådant godkännande för försäljning förändras på motsvarande sätt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i de relevanta avsnitten i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

[Följande stycken ska infogas i detta avsnitt:]

Hematologisk toxicitet

Hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter som fått behandling med karboplatin. Denna händelse kan vara livshotande.

[...]

Akut promyeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom (MDS)/akut myeloid leukemi (AML) har rapporterats flera år efter behandling med karboplatin och andra cellgifter.

[...]

Venös ocklusiv leversjukdom

Fall av venös ocklusiv leversjukdom har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på nedsatt leverfunktion eller portahypertension utan uppenbart samband med levermetastaser.

[...]

Tumörlyssyndrom (TLS)

Vid uppföljning efter marknadsföring har tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterat hos patienter efter användning av karboplatin i monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, t.ex. patienter med hög proliferativ aktivitet, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska följas noga och lämpliga åtgärder vidtas.

[...]

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkningar ska läggas till under organklassen *Metabolism och nutrition* med frekvensen Ingen känd frekvens:]

Tumörlyssyndrom

Bipacksedel

- Avsnitt 2

[Följande stycken ska infogas i detta avsnitt:]

Under behandling med karboplatin ges du läkemedel för att minska risken för en potentiellt livshotande komplikation som kallas tumörlyssyndrom och som orsakas av en kemisk obalans i blodet på grund av sönderfall av döende tumörceller som släpper ut sitt innehåll i blodet.

- Avsnitt 4

Ingen känd frekvens*

- muskelkramp, muskelsvaghet, förvirring, synförsämring eller synstörningar, oregelbundna hjärtslag, njursvikt eller avvikande blodprovresultat (symtom på tumörlyssyndrom som kan orsakas av snabbt sönderfallande tumörceller, se avsnitt 2).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	26 november 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	25 januari 2017

BILAGA I

PRAC PSUR bedömningsrapport