

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for oxaliplatin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Efter en gennemgang af tilfælde efter markedsføringen, litteraturreporter og observerede ubalancer ved myokardial iskæmi og angina pectoris blandt behandlingsarme i kliniske forsøg, med eller uden oxaliplatin, er det vægtede kumulative bevis tilstrækkeligt til at understøtte en årsagssammenhæng mellem oxaliplatin og akut koronarsyndrom, herunder myokardieinfarkt og koronar arteriespasme. Tilsvarende inkluderer reference sikkerhedsoplysningerne for den platinbaserede forbindelse, cisplatin, alvorlig koronararteriesygdom (CAD) som en listet bivirkning. De godkendte regimer for kombinationsbehandling af oxaliplatin omfatter dog 5-FU og bevacizumab, som også er velkendte for at være forbundet med kardiell iskæmi og myokardieinfarkt. Som konklusion bør tilfælde som akut koronar syndrom, inklusive myokardieinfarkt, koronar arteriespasme og angina pectoris tilføjes på listen over bivirkninger for oxaliplatin med ukendt frekvens, med angivelse af at disse er blevet observeret hos patienter behandlet med oxaliplatin i kombination med 5-FU eller bevacizumab.

Der er rapporteret en række tilfælde af fald hos patienter, som modtager oxaliplatin, hvoraf nogle af tilfældene blev beskrevet som oxaliplatin relaterede. Der er ved kliniske studier rapporteret tilfælde af fald, med en meget almindelig hyppighed (op til 2% afhængigt af behandlingen).

Produktinformationen for oxaliplatin indeholder flere årsager som kan medføre fald, som f.eks. anæmi, svimmelhed, perifer sensorisk neuropati, muskelsvaghed, synsforstyrrelser, etc. Som konsekvens heraf er sammenhængen meget sandsynlig. Desuden er populationen, som tager oxaliplatin, ofte gamle og svage. Omhyggelig opmærksomhed skal rettes på de potentielle komplikationer og skader, som kan skyldes fald, såsom nedsat livskvalitet, livstruende tilstand eller dødelighed hos ældre. Det konkluderes derfor at fald skal tilføjes til listen over bivirkninger med en almindelig hyppighed.

Baseret på en række post-marketing tilfælde af oesophagitis med et tæt (1-10 dages) tidsrelateret forhold med administration af oxaliplatin, herunder 4 tilfælde med kort tid til udbrud og ingen alternativ forklaring skal oesophagitis tilføjes til listen over bivirkninger med en ikke kendt hyppighed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for oxaliplatin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder oxaliplatin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende oxaliplatin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

<Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)>

Produktresumé

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklasse Hjerte med hyppighed ikke kendt: **Akut koronar syndrom, inklusive myokardieinfarkt og koronar arteriespasme og angina pectoris hos patienter behandlet med oxaliplatin i kombination med 5-FU og bevacizumab;**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklasse Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer med hyppighed almindelig: **Fald;**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklasse Mave-tarm-kanalen med hyppighed ikke kendt: **Oesophagitis;**

Indlægsseddel

- Bivirkninger

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Myokardieinfarkt (hjerteranfald), angina pectoris (smerte eller ubehagelig følelse i brystet)

Oesophagitis (betændelse i slimhinderne i spiserøret – det rør der forbinder munden med din mave – hvilket resulterer i smerte og synkebesvær).

Følgende bivirkning skal tilføjes med hyppighed almindelig:

Fald

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	26. januar 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	27. marts 2019