

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Oxaliplatin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Nach einer Bewertung von Post-Marketing-Fällen, Literaturberichten und beobachteten Ungleichgewichten von Myokardischämie und Angina pectoris zwischen Oxaliplatin enthaltenden und nicht enthaltenden Behandlungsarmen klinischer Studien reicht die gewichtete kumulierte Evidenz aus, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Oxaliplatin und akutem Koronarsyndrom, einschließlich Myokardinfarkt und Koronararterienspasmus, zu belegen. Ebenso führt die Referenzsicherheitsinformation für die platinbasierte Verbindung Cisplatin den Begriff schwere koronare Herzkrankheit (KHK) auf. Die zugelassenen Kombinationstherapien für Oxaliplatin beinhalten jedoch 5-FU und Bevacizumab, welche ebenfalls bekanntermaßen mit kardialer Ischämie und Myokardinfarkt im Zusammenhang stehen. Daher sollten die Begriffe akutes Koronarsyndrom, einschließlich Myokardinfarkt, Koronararterienspasmus und Angina pectoris, in die Liste der Nebenwirkungen von Oxaliplatin mit nicht bekannter Häufigkeit aufgenommen werden, wobei anzugeben ist, dass diese bei Patienten beobachtet wurden, die mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU oder Bevacizumab behandelt wurden.

Bei einer Reihe von Patienten, die Oxaliplatin erhielten, wurde über Stürze berichtet, von denen einige im Zusammenhang mit Oxaliplatin beschrieben wurden.. In klinischen Prüfungen wurde das Ereignis Sturz mit der Häufigkeit sehr häufig gemeldet (bis zu 2 %, je nach Behandlungsregime). Die Produktinformation von Oxaliplatin enthält eine Reihe von Begriffen, wie Anämie, Schwindelgefühl, periphere sensorische Neuropathie, Muskelschwäche, visuelle Störungen usw., die zu Stürzen führen können. Infolgedessen ist ein kausaler Zusammenhang sehr wahrscheinlich. Darüber hinaus ist die mit Oxaliplatin behandelte Population oft alt und gebrechlich. Große Aufmerksamkeit sollte den potenziellen Komplikationen und Verletzungen, die Stürze mit sich bringen, gewidmet werden. Diese können zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, einer lebensbedrohlichen Situation oder zum Tod älterer Menschen führen. Daher sollte Sturz mit der Häufigkeit häufig in die Liste der Nebenwirkungen aufgenommen werden.

Aufgrund einer Reihe von Post-Marketing-Fällen von Ösophagitis mit einem engen (1-10 Tage) zeitlichen Zusammenhang zur Anwendung von Oxaliplatin, einschließlich 4 Fällen mit kurzer Zeit bis zum Einsetzen und ohne alternative Erklärung, sollte der Begriff Ösophagitis in die Liste der Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit aufgenommen werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Oxaliplatin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Oxaliplatin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Oxaliplatin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse Herzerkrankungen mit nicht bekannter Häufigkeit aufgenommen werden: **Akutes Koronarsyndrom, einschließlich Myokardinfarkt und Koronararterienspasmus und Angina pectoris, bei Patienten, die mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Bevacizumab behandelt werden;**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen mit der Häufigkeit häufig aufgenommen werden: **Sturz**;

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit nicht bekannter Häufigkeit aufgenommen werden: **Ösophagitis**.

Packungsbeilage

- Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Nebenwirkungen sollten mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgenommen werden:

Myokardinfarkt (Herzinfarkt), Angina pectoris (Schmerzen oder unangenehmes Gefühl in der Brust).

Speiseröhrenentzündung (Entzündung der Schleimhaut der Speiseröhre – der Verbindung zwischen Ihrem Mund und Ihrem Magen –, was Schmerzen und Schwierigkeiten beim Hinunterschlucken zur Folge hat).

Die folgende Nebenwirkung sollte mit der Häufigkeit häufig aufgenommen werden:

Sturz.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. Januar 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. März 2019