



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016
EMA/190948/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: oxaliplatin

Procedure no.: PSUSA/00002229/201504



Annex I

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the
Marketing Authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for oxaliplatin, the scientific conclusions are as follows:

Several cases of delayed hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin have been reported in the literature. The case reports provide strong evidence for a causal association of this delayed hypersensitivity reaction with oxaliplatin (e.g. information on positive rechallenge, absence of other medication etc.). Therefore, based on the reviewed cases, the PRAC concluded that the risk of delayed hypersensitivity should be included in the description of allergic reactions section 4.8 of the SmPC under the tabulated list of adverse reactions. The package leaflet should be updated accordingly.

A cumulative search of hypersensitivity vasculitis with oxaliplatin in EudraVigilance database from all source retrieved 8 cases. The reviews of these cases lead to the conclusion that an association between oxaliplatin and hypersensitivity vasculitis could be considered as possible due to temporal relationship and plausible mechanism via drug-related immune complex disease. The PRAC concluded that hypersensitivity vasculitis should be added in section 4.8 of the SmPC of oxaliplatin as adverse effects observed in post-marketing experience with frequency unknown. The package leaflet should be updated accordingly.

Case reports of immune-mediated pancytopenia induced by oxaliplatin have been described in the literature. In each case, serologic findings included positive oxaliplatin-dependent antibodies to platelets, red blood cells, and neutrophils. Therefore, the PRAC concluded that autoimmune pancytopenia should be added in section 4.8 of the SmPCs of oxaliplatin as adverse effects observed in post-marketing experience, with frequency unknown. The package leaflet should be updated accordingly.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing oxaliplatin, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for oxaliplatin the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) oxaliplatin is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing oxaliplatin are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Skin and Subcutaneous tissue disorders with a frequency unknown:

Hypersensitivity vasculitis

The following adverse reaction should be added under the SOC Blood and lymphatic system disorders with a frequency unknown:

Autoimmune pancytopenia

The description of allergy/allergic reaction under the tabulated list of adverse reactions should be revised as follow (**addition**):

“Very common allergies/allergic reactions, occurring mainly during infusion, sometimes fatal. Common allergic reactions include skin rash, particularly urticaria, conjunctivitis, and rhinitis. Common anaphylactic or anaphylactoid reactions include bronchospasm, angioedema, hypotension, sensation of chest pain and anaphylactic shock. **Delayed hypersensitivity has also been reported with oxaliplatin hours or even days after the infusion.**”

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

Package Leaflet

4. Possible side effects

The following adverse reactions should be added with a frequency unknown (frequency cannot be estimated from the available data):

Allergic vasculitis (inflammation of blood vessels)

Auto-immune reaction leading to reduction of all blood cell lines (autoimmune pancytopenia).

The following labelling should be revised as follow (**addition**):

“Tell your doctor immediately if you notice any of the following:
Symptoms of an allergic or anaphylactic reaction with sudden signs such as rash, itching or hives on the skin, difficulties in swallowing, swelling of the face, lips, tongue or other parts of the body, shortness of breath, wheezing or trouble breathing, extreme tiredness (you may feel you are going to faint). **In the majority of cases, these symptoms occurred during the infusion or immediately after but delayed allergic reactions have also been observed hours or even days after the infusion.**”

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	January 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	12 March 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	11 May 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията
на разрешенията за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за оксалиплатин, научните заключения са както следва:

В литературата са докладвани няколко случая на забавена реакции на свръхчувствителност, свързани с оксалиплатин. Докладите от случай да предоставят убедителни доказателства за причинно-следствена връзка помежду закъснялата реакция на свръхчувствителност и оксалиплатин (например информация за положителна подновяване на лечението, отсъствие на други лекарствени продукти и т.н.). Поради това, на базата на разгледаните случаи, PRAC заключи, че рискът от прояви на закъсняла свръхчувствителност трябва да бъде включен в описанието на алергични реакции точка 4.8 от Кратката характеристика на продукта в таблицата със списък на нежеланите реакции. Листовката, в съответствие трябва да бъде актуализирана.

При направено кумулативно търсене на случай на хиперсензитивен васкулит с оксалиплатин в базата данни EudraVigilance от всички разгледани източници са намерени 8 случаи.

Разглеждането на тези случаи води до заключението, че връзката между оксалиплатин и хиперсензитивен васкулит може да бъде смятана като възможна, дължаща се на преходни взаимодействия и вероятен механизъм при свързване на лекарството и имунното заболяване. Заключението на PRAC е, че хиперсензитивният васкулит трябва да бъде добавен в точка 4.8 от КХП на оксалиплатин като нежелана реакция, с неизвестна честота, наблюдавана в постмаркетинговия опит. Листовката, в съответствие трябва да бъде актуализирана.

В литературата са описани случаи на имунно-медирана панцитопения, индуцирана от оксалиплатин. При всеки от случаите, в серологичните находки са намерени положителни антитела срещу тромбоцити, червени кръвни клетки и неутрофили, дължащи се на оксалиплатин. Ето защо, заключението на PRAC е, че трябва да се добави автоимунна панцитопения в точка 4.8 от КХП на оксалиплатин, като нежелана реакция, с неизвестна честота, наблюдавана в постмаркетинговия опит. Листовката трябва да бъде актуализирана в съответствие.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи оксалиплатин, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за оксалиплатин, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество оксалиплатин е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh стига до становище, че разрешението за употреба на продукта, попадащ в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъде променено. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи оксалиплатин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и)
продукт(и), разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

Трябва да се добави следната нежелана реакция под СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“, с неизвестна честота:

Хиперсензитивен васкулит

Трябва да се добави следната нежелана реакция под СОК „Нарушения на кръвта и лимфната система“, с неизвестна честота:

Автоимунна панцитопения

Описанието на алергия/алергична реакция под табличния списък на нежеланите реакции трябва да бъде преразгледано, както следва (**добавяне**):

“Много чести алергии/алергични реакции, настъпващи главно по време на инфузията, понякога с фатален изход. Честите алергични реакции включват кожен обрив, особено уртикария, конюнктивит и ринит. Честите анафилактични или анафилактоидни реакции включват бронхоспазъм, ангиоедем, хипотония, усещане за болка в гърдите и анафилактичен шок. **Има съобщения за забавена свръхчувствителност към оксалиплатин часове или дори дни след инфузията.**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан.)

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Трябва да се добавят следните нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Алергичен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)

Автоимунна реакция, водеща до намаляване на всички кръвни клетъчни линии (автоимунна панцитопения).

Следният текст трябва да бъде преразгледан, както следва (**добавяне**):

“Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забележите някои от следните:

Симптоми на алергична или анафилактична реакция с внезапни признаци, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, затруднено преглъщане, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, изразена умора (може да чувствате, че ще припаднете). **В повечето случаи, тези симптоми настъпват по време на инфузията или веднага след нея, но са наблюдавани и забавени алергични реакции часове или дори дни след инфузията.**

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) oxaliplatinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V literatuře je uvedeno několik případů reakcí opožděné hypersenzitivity v souvislosti s oxaliplatinou. Případová zpráva jasně potvrzuje kauzální vztah reakce opožděné hypersenzitivity a oxaliplatinu (např. informace o opakovaném vzniku při znovunasazení, absence jiné medikace apod.). Proto PRAC, na základě posuzovaných případů, rozhodl, že má být riziko opožděné hypersenzitivity doplněno do popisu alergických reakcí uvedených v bodě 4.8 SmPC v tabulce nežádoucích účinků. Příbalová informace má být s ohledem na výše uvedené rovněž upravena.

Kumulativní vyhledávání případů hypersenzitivní vaskulitidy související s oxaliplatinou v databázi EudraVigilance z dalších zdrojů objevilo dalších 8 případů. Přezkoumání těchto případů vede k závěru, že je nutno brát v úvahu možnou souvislost mezi oxaliplatinou a hypersenzitivní vaskulitidou vzhledem k časovému vztahu a věrohodnému mechanismu komplexního imunitního onemocnění vyvolaného léky. PRAC rozhodl, že hypersenzitivní vaskulitida má být doplněna do bodu 4.8 SmPC oxaliplatinu jako nežádoucí účinek pozorovaný během postmarketingového sledování s frekvencí není známo. Příbalová informace má být s ohledem na výše uvedené rovněž upravena.

V literatuře byly popsány případové zprávy týkající se pancytopenie zprostředkované imunitou, která byla vyvolána oxaliplatinou. Serologické nálezy zahrnovaly ve všech případech pozitivní oxaliplatina-dependentní protilátky proti trombocytům, erytrocytům a neutrofilům. Proto PRAC rozhodl, že autoimunitní pancytopenie má být uvedena v bodě 4.8 SmPC oxaliplatinu jako nežádoucí účinek pozorovaný během postmarketingového sledování s frekvencí není známo. Příbalová informace má být s ohledem na výše uvedené rovněž upravena.

Vzhledem k údajům uvedeným ve zprávách PSUR výbor PRAC usoudil, že změny v textech doprovázejících léčivé přípravky obsahující oxaliplatinu jsou oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se oxaliplatinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku oxaliplatinu zůstává nezměněn pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky obsahující oxaliplatinu nebo jsou takoveto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ mají být doplněny následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

Hypersenzitivní vaskulitida

Pod třídu orgánových systémů „Poruchy krve a lymfatického systému“ mají být doplněny následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

Autoimunitní pancytopenie

V tabulce nežádoucích účinků má být popis „alergie/alergické reakce“ opraven následovně (**doplnění**):

„Velmi časté alergie/alergické reakce, ke kterým dochází v průběhu infuze, jsou v některých případech fatální. Časté alergické reakce zahrnující kožní vyrážku, zejména kopřivku, konjunktivitidu a rinitidu. Časté anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce zahrnují bronchospasmus, angioedém, hypotenzi, pocit bolesti na hrudi a anafylaktický šok. **Opožděná hypersenzitivita byla také hlášena v souvislosti s podáním oxaliplatinu během hodin či dokonce dní po infuzi.**“

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny s frekvencí „není známo (z dostupných údajů nelze určit)“:

Alergická vaskulitida (zánět krevních cév)

Autoimunitní reakce vedoucí ke snížení všech krevních buněk (autoimunitní pancytopenie).

Následující text má být upraven takto (**doplnění**):

„Informujte neprodleně lékaře, pokud zpozorujete některý z následujících účinků:

Příznaky alergické reakce nebo akutního stavu přecitlivělosti organismu (anafylaktické reakce) s náhlými příznaky jako vyrážka, svědění nebo kopřivka na kůži, problémy s polykáním, otok obličeje, rtů, jazyka nebo dalších částí těla, dušnost, sípání nebo dýchací potíže, nadměrné vyčerpání (můžete mít pocit na omdlení). **Ve většině případů se tyto příznaky objeví během infuze nebo bezprostředně po ní, ale byly rovněž hlášeny alergické reakce, ke kterým došlo během hodin nebo i dní po infuzi.**“

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelserne**

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Oxaliplatin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In der Literatur wurden im Zusammenhang mit Oxaliplatin mehrere Fälle von verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen berichtet. Die Fallberichte liefern überzeugende Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen dieser verzögerten Hypersensitivitätsreaktion und Oxaliplatin (z. B. Informationen über positive Rechallenge, Abwesenheit einer anderen Medikation etc.). Daher beschloss der PRAC auf Grundlage der begutachteten Fälle, dass das Risiko einer verzögerten Hypersensitivität in die Beschreibung der allergischen Reaktionen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation, unter der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen, aufgenommen werden sollte. Die Packungsbeilage sollte entsprechend aktualisiert werden.

Eine kumulative Suche in allen Quellen der EudraVigilance-Datenbank nach Hypersensitivitätsvaskulitis unter Oxaliplatin lieferte acht Fälle. Die Bewertungen dieser Fälle führen zu dem Schluss, dass aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs und des plausiblen Mechanismus einer arzneimittelbedingten Immunkomplexerkrankung ein Zusammenhang zwischen Oxaliplatin und Hypersensitivitätsvaskulitis möglich sein könnte. Der PRAC entschied, dass Hypersensitivitätsvaskulitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Oxaliplatin in die Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, mit der Häufigkeit nicht bekannt, aufgenommen werden sollte. Die Packungsbeilage sollte entsprechend aktualisiert werden.

In der Literatur wurden Fallberichte von immunvermittelter Panzytopenie, induziert durch Oxaliplatin, beschrieben. In jedem der Fälle waren die serologischen Nachweise positiv auf Oxaliplatin-abhängige Antikörper gegen Blutplättchen, rote Blutkörperchen und Neutrophilen. Der PRAC entschied daher, dass autoimmunbedingte Panzytopenie in Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Oxaliplatin in die Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, mit der Häufigkeit nicht bekannt, aufgenommen werden sollte. Die Packungsbeilage sollte entsprechend aktualisiert werden.

In Anbetracht der verfügbaren Daten der begutachteten PSURs erachtet der PRAC daher eine Anpassung der Produktinformationen von oxaliplatinhaltigen Arzneimitteln als berechtigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

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

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden sollen. 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 national zugelassenen Arzneimittels

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fettgedruckt**, gelöschter Text durchgestrichen)

Fachinformation

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, mit der Häufigkeit nicht bekannt, aufgenommen werden:

Hypersensitivitätsvaskulitis

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, mit der Häufigkeit nicht bekannt, aufgenommen werden:

Autoimmunbedingte Panzytopenie

Die Beschreibung der Allergien/allergischen Reaktionen sollte unter der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen wie folgt überarbeitet werden (**Ergänzung**):

„Sehr häufig Allergien/allergische Reaktionen, die meist während der Infusion auftreten, manchmal tödlich. Häufig allergische Reaktionen wie Hautausschlag, besonders Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis. Häufig anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Empfindung von Brustschmerzen und anaphylaktischer Schock. **Stunden oder sogar Tage nach der Infusion wurde unter Oxaliplatin zudem über eine verzögerte Hypersensitivität berichtet.**“

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fettgedruckt**, gelöschter Text durchgestrichen)

Gebrauchsinformation

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Allergische Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)

Autoimmunreaktion, die zur Reduktion aller Blutzelllinien führt (autoimmunbedingte Panzytopenie)

Die folgende Beschreibung sollte wie folgt geändert werden (**Ergänzung**):

„Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie von einer der nachfolgend genannten Nebenwirkungen betroffen sind:

Symptome einer allergischen oder anaphylaktischen Reaktion mit plötzlichen Anzeichen, wie Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht, Schluckbeschwerden, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder anderen Teilen des Körpers, Atemnot, pfeifende Atmung oder Atembeschwerden, extreme Müdigkeit (möglicherweise fühlen Sie sich, als würden Sie gleich in Ohnmacht fallen). **In den meisten Fällen traten diese Symptome während oder unmittelbar nach der Infusion auf, es wurden aber auch verzögerte allergische Reaktionen Stunden oder sogar Tage nach der Infusion beobachtet.**“

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSUR) για την οξαλιπλατίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας όψιμου τύπου που σχετίζονται με την οξαλιπλατίνη. Οι αναφορές περιστατικών παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης αυτής της όψιμου τύπου αντίδρασης υπερευαισθησίας με την οξαλιπλατίνη (π.χ., πληροφορίες σχετικά με θετική επαναπρόκληση, απουσία άλλου φαρμάκου, κλπ.). Ως εκ τούτου, με βάση τις αξιολογηθείσες περιπτώσεις, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εμφάνισης υπερευαισθησίας όψιμου τύπου θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην περιγραφή των αλλεργικών αντιδράσεων στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ κάτω από τον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

Από μία συγκεντρωτική αναζήτηση σχετικά με την αγγειίτιδα υπερευαισθησίας με οξαλιπλατίνη στη βάση δεδομένων EudraVigilance από όλες τις πηγές ανακτήθηκαν 8 περιπτώσεις. Η εξέταση αυτών των περιπτώσεων οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η συσχέτιση μεταξύ της οξαλιπλατίνης και της αγγειίτιδας υπερευαισθησίας θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πιθανή λόγω της χρονικής σχέσης και του ευλογοφανούς μηχανισμού που συνίσταται σε σχετιζόμενη με το φάρμακο ανοσοσυμπλεγματική νόσο. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αγγειίτιδα από υπερευαισθησία θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ της οξαλιπλατίνης ως ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με συχνότητας μη γνωστή. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί αναφορές περιστατικών οφειλόμενης στην οξαλιπλατίνη, ανοσολογικά επαγόμενης πανκυτταροπενίας. Σε κάθε περίπτωση, τα ορολογικά ευρήματα περιελάμβαναν θετικά, εξαρτώμενα από την οξαλιπλατίνη αντισώματα κατά των αιμοπεταλίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των ουδετερόφιλων. Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αυτοάνοση πανκυτταροπενία θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ της οξαλιπλατίνης ως ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με συχνότητας μη γνωστή. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

Επομένως, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στις αξιολογηθείσες PSUR, η PRAC θεώρησε ότι είναι απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξαλιπλατίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οξαλιπλατίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) τη δραστική ουσία οξαλιπλατίνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξαλιπλατίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια με «μη γνωστή» συχνότητα:

Αγγειίτιδα υπερευαισθησίας

Στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος» θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια με «μη γνωστή» συχνότητα:

Αυτοάνοση πανκυτταροπενία

Η περιγραφή της αλλεργίας/αλλεργικής αντίδρασης κάτω από τον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής (προσθήκη):

«Πολύ συχνές αλλεργίες/αλλεργικές αντιδράσεις που εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια έγχυσης, ορισμένες φορές θανατηφόρες. Συχνές αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, ιδιαίτερα κνίδωση, επιπεφυκίτιδα και ρινίτιδα. Συχνές αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που περιλαμβάνουν βρογχόσπασμο, αγγειοοίδημα, υπόταση, αίσθημα θωρακικού άλγους και αναφυλακτική καταπληξία. Όψιμου τύπου υπερευαισθησία έχει επίσης αναφερθεί με την οξαλιπλατίνη μερικές ώρες ή ακόμα και ημέρες μετά την έγχυση.

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα «Μη γνωστές» (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Αλλεργική αγγειίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων)

Αυτοάνοση αντίδραση που οδηγεί σε μείωση όλων των κυτταρικών σειρών του αίματος (αυτοάνοση πανκυτταροπενία).

Η παρακάτω επισήμανση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής (προσθήκη):

«Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

Συμπτώματα μίας αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης με αιφνίδια εμφάνιση σημείων όπως εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση στο δέρμα, δυσκολίες στην κατάποση, πρήξιμο στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή σε άλλα μέρη του σώματος, λαχάνιασμα, συριγμός ή δυσκολία στην αναπνοή, υπερβολική κούραση (μπορεί να αισθανθείτε ότι θα λιποθυμήσετε). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα συμπτώματα αυτά εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή αμέσως μετά από αυτή, αλλά αλλεργικές αντιδράσεις όψιμου τύπου έχουν επίσης παρατηρηθεί μερικές ώρες ή ακόμα και ημέρες μετά την έγχυση.»

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	12 Μαρτίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 2016

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2016

Videnskabelige konklusioner

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

Flere tilfælde af forsinkede hypersensitivitets reaktioner associeret med oxaliplatin er rapporteret i litteraturen. Rapporterne giver stærke beviser for en årsagssammenhæng mellem forsinket hypersensitivitets reaktion og oxaliplatin (f.eks. information om positiv re-challenge, fravær af andre lægemidler osv.). På baggrund af de gennemgåede sager konkluderer PRAC derfor, at risikoen for forsinkede hypersensitivitets reaktioner skal inkluderes i beskrivelsen af allergiske reaktioner i bivirkningstabellen i pkt. 4.8 af produktresumeeet. Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed.

En kumulativ søgning på hypersensitivitets vaskulit og oxaliplatin i EudraVigilance-databasen fra alle kilder resulterede i 8 sager. Gennemgangen af disse sager førte til konklusionen, at en forbindelse mellem hypersensitivitets vaskulit og oxaliplatin kan anses som mulig pga. tidsmæssig sammenhæng og plausibel mekanisme via lægemiddelrelateret immunkompleks sygdom. PRAC konkluderede, at hypersensitivitets vaskulit skal tilføjes i pkt. 4.8 i produktresumeeet som bivirkning observeret efter markedsføring med frekvens ikke kendt. Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed.

Rapporterede tilfælde af immun-medieret pancytopeni induceret af oxaliplatin er blevet beskrevet i litteraturen. I hvert tilfælde inkluderede serologiske fund positive oxaliplatin-afhængige antistoffer mod blodplader, røde blodlegemer og neutrofiler. PRAC konkluderede derfor at autoimmun pancytopeni skal tilføjes i produktresumeeet som bivirkning observeret efter markedsføring med frekvens ikke kendt. Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed.

I lyset af de præsenterede data ved gennemgangen af PSUR'erne, anså PRAC derfor, at det var nødvendigt at ændre produktresumeeerne for lægemidler indeholdende oxaliplatin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende oxaliplatin aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændringer i disse markedsføringstilladelse.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/-midler**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet
(ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)

Produktresumee

- Pkt. 4.8

Den følgende bivirkning skal tilføjes systemorganklassen Hud og subkutane væv med frekvens ikke kendt:

Hypersensitivitets vaskulit

Den følgende bivirkning skal tilføjes systemorganklassen Blod og lymfesystem med frekvens ikke kendt:

Autoimmun pancytopeni

Beskrivelsen af allergi/allergiske reaktioner i bivirkningstabellen skal revideres som følger (**tilføjelse**):

"Meget almindelige allergier/allergiske reaktioner, forekommer hovedsagelig under infusion, undertiden dødelig. Almindelige allergiske reaktioner inkluderer hududslæt, specielt urticaria, konjunktivitis og rhinitis. Almindelige anafylaktiske eller anafylaktoide reaktioner omfatter bronkospasmer, angioødem, hypotension, følelse af smerter i brystet og anafylaktisk shock. **Forsinket hypersensitivitets reaktion er også blevet rapporteret for oxaliplatin timer eller endda dage efter infusionen.**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen
(ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

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

Allergisk vaskulitis (betændelse i blodkarrene)

Autoimmun reaktion, der fører til nedsættelse af antallet af alle typer blodceller (autoimmun pancytopeni).

Den følgende tekst skal revideres som følger (**tilføjelse**):

"Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogen af følgende:

Symptomer på en allergisk eller anafylaktisk reaktion med pludseligt opstået tegn såsom udslæt, klø eller nældefeber på huden, synkebesvær, hævelse af ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, åndenød, hvæsende vejrtrækning eller problemer med at trække vejret, ekstrem træthed (du kan føle, at du skal besvime). **I de fleste tilfælde opstår disse symptomer under infusionen eller straks efter, men forsinkede allergiske reaktioner er set timer eller endda dage efter infusionen.**"

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Januar 2016 CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12 . marts 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2016

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. března 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2016

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	януари 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	12 март 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2016 г.

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	January 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	12 March 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	11 May 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para oxaliplatino, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se han recogido en la bibliografía, varios casos de hipersensibilidad retardada asociada a oxaliplatino. Los informes de los casos proporcionan una fuerte evidencia de asociación causal entre oxaliplatino y la hipersensibilidad retardada (e.j. información sobre reexposición positiva, ausencia de otras medicaciones, etc.). Por lo tanto, de acuerdo a los casos revisados, el PRAC concluye que el riesgo de hipersensibilidad retardada debe ser incluido en la descripción de las reacciones alérgicas, sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto en la tabla de reacciones adversas. El prospecto debe actualizarse en consecuencia.

Se obtuvieron 8 casos en la búsqueda acumulada del término vasculitis por hipersensibilidad con oxaliplatino de la base de datos EudraVigilance. La revisión de dichos casos condujo a la conclusión de que la asociación entre vasculitis por hipersensibilidad podría ser considerada como posible debido a la relación temporal y al mecanismo plausible de la enfermedad por complejo inmune relacionada con el fármaco. El PRAC concluyó que la vasculitis por hipersensibilidad debe ser incluida en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de oxaliplatino como reacciones adversas observadas en la experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida. El prospecto debe actualizarse en consecuencia.

Se han descrito en la bibliografía casos de pancitopenia mediada inmunológicamente inducida por oxaliplatino. En cada caso, los hallazgos en la serología incluyeron anticuerpos oxaliplatino-dependientes de plaquetas, glóbulos rojos, y neutrófilos. Por lo tanto, el PRAC concluyó que la pancitopenia autoinmune debe ser incluida en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de oxaliplatino como reacciones adversas observadas en la experiencia poscomercialización de frecuencia no conocida. El prospecto debe actualizarse en consecuencia.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS(s) revisados, el PRAC considera que las modificaciones en la información de los medicamentos que contengan oxaliplatino están justificadas.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para oxaliplatino, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) oxaliplatino no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen oxaliplatino y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y negrita, texto eliminado ~~tachado~~)>

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa debe agregarse bajo el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con frecuencia no conocida:

Vasculitis por hipersensibilidad

La siguiente reacción adversa se debe agregar bajo el SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático con frecuencia no conocida:

Pancitopenia autoinmune

La descripción de alergia/reacción alérgica bajo la tabla de reacciones adversas debe ser revisada de la siguiente manera (**adición**):

“Las alergias/reacciones alérgicas muy frecuentes, que se producen principalmente durante la infusión, algunas veces mortales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, sobre todo urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncospasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. **Hipersensibilidad retardada, también ha sido notificada con oxaliplatino, horas e incluso días después de la infusión.**”

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (introducir texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)>

4. Posibles efectos adversos

Las siguientes reacciones adversas se deben agregar con una frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Vasculitis alérgica (inflamación de los vasos sanguíneos)

Reacción autoinmune que ocasione la reducción de todas las líneas celulares sanguíneas (pancitopenia autoinmune).

La siguiente indicación deber ser revisada de la siguiente manera (**adición**):

“Comuníquese inmediatamente a su médico si usted experimenta algo de lo siguiente:
Síntomas de una reacción alérgica o anafiláctica con signos repentinos como erupción, picor o urticaria en la piel, dificultad para tragar, hinchazón en la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o problemas para respirar, cansancio extremo (siente que se va a desmayar). **En la mayoría de los casos, estos síntomas ocurrieron durante la perfusión o inmediatamente después pero también se han observado reacciones alérgicas retardadas horas o incluso días después de la perfusión.**”

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en Enero 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	12/03/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11/05/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet oksaliplatiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kirjanduses on teatatud mitmest hilise ülitundlikkusreaktsiooni juhust seoses oksaliplatiiniga. Teatised tõendavad veenvalt põhjuslikku seost nimetatud hilise ülitundlikkusreaktsiooni ja oksaliplatiini vahel (nt teave kõrvaltoime taastekke kohta pärast ravimi korduvat manustamist, kaasuva ravi puudumine jne). Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas hinnatud juhtude põhjal seetõttu, et hiline ülitundlikkusreaktsioon tuleb lisada allergiliste reaktsioonide kirjeldusse kõrvaltoimete loetelu tabelis ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8. Pakendi infolehte tuleb vastavalt kaasajastada.

Kumulatiivselt on EudraVigilance andmebaasi kogutud 8 ülitundlikkusvaskuliidi juhtu oksaliplatiini kasutajatel. Nende juhtude hindamine viis järelduseni, et seos ülitundlikkusvaskuliidi ja oksaliplatiini kasutamise vahel on võimalik, sest kirjeldatud juhtudel langes kõrvaltoime teke ajaliselt kokku ravimi kasutamisega ja seost toetab ka tekkemehhanism ravimiga seotud immuunkomplekshaiguse kaudu. Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et ülitundlikkusvaskuliit tuleb lisada oksaliplatiini ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimena, mille sagedus ei ole teada. Pakendi infolehte tuleb vastavalt kaasajastada.

Kirjanduses on kirjeldatud oksaliplatiini poolt esile kutsutud immuuntekkelise pantsütoopenia juhtusid. Kõikidel juhtudel leiti seerumist antikehad oksaliplatiin-sõltuvad antikehad trombotsüütide, erütrotsüütide ja neutrofiilide vastu. Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et autoimmuunne pantsütoopenia tuleb lisada oksaliplatiini ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 turuletulekujärgselt avastatud kõrvaltoimena, mille sagedus ei ole teada. Pakendi infolehte tuleb vastavalt kaasajastada.

Olemasolevate andmete alusel oli ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et muudatused oksaliplatiini sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Oksaliplatiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena oksaliplatiini sisaldavate ravimite kasu/riski suhe ei ole muutunud, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele oksaliplatiini sisaldavatele ravimitele soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubades.

II lisa

Muutused riikliku müügiloaga ravimpreparaatide ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes

(uus tekst on allajoonitud ja jämedas kirjas, kustutatud tekst on läbijooneitud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

Järgnev kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi Naha ja nahaaluskoe kahjustused sagedusega „teadmata“:

Ülitundlikkusvaskuliit

Järgnev kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi Vere ja lümfisüsteemi häired sagedusega „teadmata“:

Autoimmuunne pantsütopeenia

Allergia ja allergiliste reaktsioonide kirjeldust kõrvaltoimete loetelu tabelis tuleb muuta (**täiendus**):

Väga sage: allergia, allergilised reaktsioonid, mis tekivad peamiselt infusiooni ajal, lõppedes mõnikord surmaga. Sagedased allergilised reaktsioonid on muuhulgas nahalööve, eriti urtikaaria, konjunktiviit ja riniit. Sagedased anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid on muuhulgas bronhospasm, angioödeem, hüpotensioon, valutunne rindkeres ja anafülaktiline šokk. **Oksaliplatiiniga seoses on teatatud ka hilisest ülitundlikkusreaktsioonist tunde või isegi päevi pärast infusiooni.**

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes

(uus tekst on allajoonitud ja jämedas kirjas, kustutatud tekst on läbijooneitud)

Pakendi infoleht

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada sagedusega „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Allergiline vaskuliit (veresoonte põletik)

Autoimmuunne reaktsioon, mis viib kõikide vererakkude arvu vähenemiseni (autoimmuunne pantsütopeenia).

Järgnevat teksti tuleb kaasajastada (**täiendus**):

„Teavitage oma arsti otsekohe, kui täheldate endal ükskõik mida järgnevast loetelust.

Allergilise või anafülaktoidse reaktsiooni sümptomid koos järsku tekkivate nähtudega nagu lööve; sügelus; nõgestõbi; neelamisraskus; näo, huulte, keele või teiste kehapiirkondade turse; hingeldus; vilistav hingamine; hingamisraskus; äärmine nõrkus (te võite tunda, et hakkate minestama).

Enamikul juhtudest tekkisid need sümptomid infusiooni ajal või vahetult pärast seda, kuid on täheldatud ka hiliseid allergilisi reaktsioone tunde või isegi päevi pärast infusiooni.“

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek jaanuaris 2016
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	12. märts 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11. mai 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt oksaliplatiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Kirjallisuudessa on raportoitu useita oksaliplatiiniin liittyneitä tapauksia, joissa on ilmennyt viivästyneitä yliherkkyysoireita. Tapausraporteissa on vahvaa näyttöä tämän viivästyneen yliherkkyyden syy-yhteydestä oksaliplatiiniin (kuten tietoa positiivisesta tuloksesta uudelleenaltistuksessa tai siitä, että potilas ei käyttänyt muita lääkkeitä jne.) Tarkasteltujen tapausten perusteella PRAC näin ollen katsoi, että viivästyneen yliherkkyyden riski pitää lisätä valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 olevan haittavaikutustaulukon allergisten reaktioiden kuvaukseen. Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.

Oksaliplatiinin käyttöön liittyvää yliherkkyysoireita koskeneessa kumulatiivisessa kaikista lähteistä tehdyssä EudraVigilance-tietokantahaussa löytyi 8 tapausta. Näiden tapausten tarkastelu johti päätelmään, että oksaliplatiinin ja yliherkkyysoireiden välillä oleva syy-yhteys saattaisi olla mahdollinen ajallisen yhteyden ja uskottavan lääkkeeseen liittyvän immunokompleksitautimekanismin vuoksi. PRAC totesi, että yliherkkyysoireita pitää lisätä oksaliplatiinin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 haittavaikutuksena, jota on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa esiintymistiheydellä "tuntematon". Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.

Kirjallisuudessa on kuvattu oksaliplatiinin aikaansaaman immuunivälitteisen pansytopenian tapauksia. Kussakin tapauksessa serologisissa löydöksissä oli positiivisia oksaliplatiinista riippuvaisia verihiutaleiden, punasolujen ja neutrofiilien vasta-aineita. Näin ollen PRAC katsoi, että autoimmuuni pansytopenia pitää lisätä oksaliplatiinin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 haittavaikutuksena, jota on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa esiintymistiheydellä "tuntematon". Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.

Näin ollen Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoi, että tarkastellussa määräaikaisessa turvallisuusraportissa esitetyn tiedon perusteella muutokset oksaliplatiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Oksaliplatiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että oksaliplatiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on suotuisa, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin oksaliplatiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus pitää lisätä elinjärjestelmään "Iho ja ihonalainen kudus" esiintymistiheydellä "tuntematon":

Yliherkkyyssvaskuliitti

Seuraava haittavaikutus pitää lisätä elinjärjestelmään "Veri ja imukudos" esiintymistiheydellä "tuntematon":

Autoimmuuni pansytopenia

Allergian/allergisten reaktioiden kuvaus haittavaikutustaulukossa pitää muuttaa seuraavasti (**lisäys**):

"Hyvin yleiset: allergiat/allergiset reaktiot, joita ilmenee enimmäkseen infuusion aikana, joskus kuolemaan johtavia. Yleisiä allergisia reaktioita voivat olla ihottuma, erityisesti urtikaria, konjunktiviitti ja riniitti. Yleisiä anafylaktisia tai anafylaktoideja reaktioita voivat olla bronkospasmi, angioedeema, hypotensio, rintakivun tunne ja anafylaktinen sokki. **Viivästynyttä yliherkkyyttä on raportoitu oksaliplatiinin käytön yhteydessä tunteja ja jopa päiviä infuusion jälkeen.**

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä esiintymistiheydellä "tuntematon" (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Allerginen vaskuliitti (verisuonitulehdus)

Autoimmuunireaktio, joka johtaa kaikkien verisolulinjojen vähenemiseen (autoimmuuni pansytopenia).

Seuraava teksti pitää muuttaa seuraavasti (**lisäys**):

"Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jotakin seuraavista:

Allergisen tai anafylaksisen reaktion oireita, joihin liittyy äkillisiä iho-oireita, kuten ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa, nielemisvaikeuksia, kasvojen, huulten, kielen tai muiden kehon osien turvotusta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, erittäin voimakasta väsymystä (sinusta saattaa tuntua, että pyörryt). **Suurimmalla osalla tapauksista nämä oireet ilmenevät infuusion aikana tai välittömästi sen jälkeen, mutta myös viivästyneitä allergisia reaktiota on havaittu tunteja ja jopa päiviä infuusion jälkeen.**"

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh: n päätöksen hyväksyminen:	CMDh: n kokous tammikuu 2016
Sopimuksen liitteiden käännosten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12.3.2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11.5.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'oxaliplatine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Plusieurs cas de réactions d'hypersensibilité retardée associés à l'oxaliplatine ont été rapportés dans la littérature. Les cas de pharmacovigilance fournissent de solides preuves d'association causale entre l'hypersensibilité retardée et l'oxaliplatine (telles que l'observation de rechallenge positif, l'absence de traitements concomitants, etc.). Par conséquent, en se basant sur la revue de ces cas, le PRAC a conclu que le risque d'hypersensibilité retardée devrait être inclus dans la description des réactions allergiques de la section 4.8 du RCP située au-dessous de la liste récapitulative des effets indésirables. En conséquence, la notice devrait également être mise à jour.

Une recherche cumulative de cas de vascularites d'hypersensibilité, issus de toute source, rapportés avec l'oxaliplatine dans la base de données EudraVigilance a permis de retrouver 8 cas. La revue de ces cas a mené à la conclusion qu'une association entre l'oxaliplatine et la vascularite d'hypersensibilité peut être considérée comme possible en raison d'un délai compatible de survenue de la réaction et d'un mécanisme plausible lié aux complexes immuns induits par le médicament.

Le PRAC a conclu que la vascularite d'hypersensibilité devrait être incluse dans la section 4.8 du RCP d'oxaliplatine en tant qu'événement indésirable observé après la commercialisation, avec une fréquence inconnue. En conséquence, la notice devrait également être mise à jour.

Des cas de pancytopenie à médiation immunitaire provoquée par oxaliplatine ont été décrits dans la littérature. Dans chaque cas, les données sérologiques ont mis en évidence des anticorps anti-plaquettes, anti-globules rouges et anti-neutrophiles dépendant de l'oxaliplatine. Par conséquent, le PRAC a conclu que la pancytopenie auto-immune devrait être incluse dans la section 4.8 du RCP d'oxaliplatine en tant qu'événement indésirable observé après la commercialisation, avec une fréquence inconnue. En conséquence, la notice devrait également être mise à jour.

Par conséquent, compte-tenu des données présentées dans les PSURs revus, le PRAC considère que les modifications de l'information produit des médicaments contenant de l'oxaliplatine sont justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'oxaliplatine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la substance active oxaliplatine est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant {substance active telle que désignée dans la liste EURD} sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit

(le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.8

L'événement indésirable suivant devrait être ajouté sous le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec une fréquence inconnue :

Vascularite d'hypersensibilité

L'événement indésirable suivant devrait être ajouté sous le SOC « affections hématologiques et du système lymphatique » avec une fréquence inconnue :

Pancytopénie auto-immune

La description des allergies/réactions allergiques située au-dessous de la liste récapitulative des effets indésirables devrait être révisée comme suivant (**ajout**):

« Allergies/réactions allergiques très fréquentes survenant principalement pendant la perfusion, parfois fatales. Les réactions allergiques fréquentes incluent les éruptions cutanées en particulier l'urticaire, la conjonctivite et la rhinite. Les réactions anaphylactiques ou anaphylactoides fréquentes incluent le bronchospasme, l'angioedème, l'hypotension, la sensation de douleur thoracique et le choc anaphylactique. **L'hypersensibilité retardée a également été rapportée avec l'oxaliplatine et survient des heures voire des jours après la perfusion.** »

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est **souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)**

Notice

4. Effets indésirables possibles

Les effets indésirables suivants devraient être ajoutés avec une fréquence inconnue (la fréquence ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles) :

Vascularite allergique (inflammation des vaisseaux sanguins)

Réaction auto-immune menant à la réduction de toutes les lignées cellulaires (pancytopénie auto-immune)

Le libellé suivant doit être révisé comme suit (**ajout**):

« Si vous présentez un des effets indésirables suivants, il est important d'en informer votre médecin: symptômes d'une allergie ou d'une réaction anaphylactique avec apparition de signes soudains tels que éruption cutanée, démangeaisons ou urticaires, difficultés à avaler, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, difficulté à respirer, respiration bruyante ou difficile, extrême fatigue (vous sentez que vous pouvez vous évanouir). **Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent pendant ou immédiatement après la perfusion mais les réactions allergiques retardées ont aussi été observées des heures voire des jours après la perfusion.** »

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Janvier 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	12 Mars 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	11 Mai 2016

Dodatak I

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za oksaliplatin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nekoliko slučajeva odgođene reakcije preosjetljivosti povezane s oksaliplatinom prijavljeno je u literaturi. Izvješća slučaja pružaju jake dokaze o uzročnoj povezanosti između odgođene reakcije preosjetljivosti i oksaliplatina (npr. podaci o pojavi simptoma nakon ponovne primjene lijeka (engl. *positive rechallenge*), nema istodobne primjene drugih lijekova itd.). Stoga je, s obzirom na pregledane slučaje, PRAC zaključio da je rizik od odgođene preosjetljivosti potrebno uvrstiti u opis alergijskih reakcija u dijelu 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka ispod tabličnog popisa nuspojava. U skladu s time, potrebno je dopuniti uputu o lijeku.

Cjelokupnom pretragom baze podataka EudraVigilance, iz svih izvora, zabilježeno je 8 slučajeva hipersenzitivnog vaskulitisa povezanog s primjenom oksaliplatina. Izvješća tih slučajeva upućuju na zaključak da se povezanost između oksaliplatina i hipersenzitivnog vaskulitisa može razmotriti kao moguća zbog vremenske povezanosti i vjerojatnog mehanizma nastanka putem bolesti imunih kompleksa uzrokovane primjenom lijeka. PRAC je zaključio da je hipersenzitivni vaskulitis potrebno dodati u dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka za oksaliplatin kao nuspojavu uočenu nakon stavljanja lijeka u promet, s nepoznatom učestalošću. U skladu s time, potrebno je dopuniti uputu o lijeku.

Izvješća slučajeva imunološki posredovane pancitopenije izazvane oksaliplatinom opisane su u literaturi. U svakom od slučajeva, serološke su pretrage bile pozitivne na oksaliplatin-ovisna protutijela na trombocite, crvene krvne stanice i neutrofile. Stoga je PRAC zaključio da je autoimunu pancitopeniju potrebno dodati u dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka za oksaliplatin kao nuspojavu uočenu nakon stavljanja lijeka u promet, s nepoznatom učestalošću. U skladu s time, potrebno je dopuniti uputu o lijeku.

Stoga je, s obzirom na podatke predstavljene u pregledanim Izvješćima o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR), PRAC smatrao da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže oksaliplatin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za oksaliplatin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar oksaliplatin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže oksaliplatin.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti u kategoriju organskih sustava 'Poremećaji kože i potkožnog tkiva' s nepoznatom učestalošću:

Hipersenzitivni vaskulitis

Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti u kategoriju organskih sustava 'Poremećaji krvi i limfatičkog sustava' s nepoznatom učestalošću:

Autoimuna pancitopenija

Opis alergije/alergijske reakcije ispod tablice nuspojava potrebno je izmijeniti kako slijedi (**dodatak**):

Vrlo česte alergije/alergijske reakcije uglavnom se javljaju tijekom infuzije, ponekad su smrtonosne. Česte alergijske reakcije uključuju kožni osip, osobito urtikariju, konjunktivitis, i rinitis. Česte anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, uključujući bronhospazam, angioedem, hipotenziju, osjećaj boli u prsima i anafilaktički šok. **Odgođena preosjetljivost na oksaliplatin također je prijavljena u roku od nekoliko sati ili čak dana nakon infuzije.**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~precrtan~~)

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Alergijski vaskulitis (upala krvih žila)

Autoimuna reakcija koja dovodi do smanjenja svih linija krvnih stanica (autoimuna pancitopenija)

Sljedeće označavanje potrebno je izmijeniti kako slijedi (**dodatak**):

„Odmah obavijestite svog liječnika ako opazite sljedeće:

Simptomi alergijske ili anafilaktičke reakcije s iznenadnim znakovima kao što su osip, svrbež ili koprivnjača, otežano gutanje, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje, zvižduci pri disanju ili otežano disanje, ekstremni umor (možete se osjećati kao da ćete se onesvijestiti). **U većini se slučajeva ovi simptomi javljaju tijekom infuzije ili odmah nakon infuzije, ali odgođene alergijske reakcije uočene su satima ili čak danima nakon infuzije.**

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	11. svibnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) az oxaliplatin-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Számos oxaliplatin-nal összefüggő késleltetett túlérzékenységi reakció esetről számoltak be a szakirodalomban. Az esettanulmányok meggyőző bizonyítékot szolgáltatnak e késleltetett túlérzékenységi reakciók és az oxaliplatin közötti ok-okozati összefüggésre (például pozitív rechallenge-ről szóló információ, egyéb kezelés hiánya stb.). Következésképpen, az áttekintett esetek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az alkalmazási előírás 4.8 pontjában a mellékhatások táblázatos listája alatti allergiás reakciók leírásának tartalmaznia kell a késleltetett túlérzékenységi reakció kockázatát. A betegtájékoztatót ennek megfelelően módosítani kell.

Az Eudravigilance gyógyszerbiztonsági adatbázisban történt összesített keresés során, minden forrást figyelembe véve, 8 oxaliplatin-nal összefüggésbe hozható hiperszenzitív vasculitis esetet találtak.

Ezen esetek értékelése arra enged következtetni, hogy az oxaliplatin és a hiperszenzitív vasculitis közötti összefüggés lehetségesnek tekinthető, az időbeni kapcsolat és a gyógyszerrel-összefüggő immunkomplex betegség alapján valószínűsíthető mechanizmus miatt. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az oxaliplatin alkalmazási előírásának 4.8 pontját ki kell egészíteni a hiperszenzitív vasculitis-szel, mint forgalomba hozatalt követően megfigyelt, nem ismert gyakoriságú mellékhatással. A betegtájékoztatót ennek megfelelően módosítani kell.

Oxaliplatin által kiváltott immun-mediált pancytopenia eseteit írták le a szakirodalomban. A szerológiai vizsgálati eredmények mindegyik esetben pozitív oxaliplatin-függő thrombocytá-, vörösvértest-, és neutrophil-ellenes antitesteket mutattak. Emiatt a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az oxaliplatin alkalmazási előírásának 4.8 pontját ki kell egészíteni az autoimmun pancytopenia-val, mint forgalomba hozatalt követően megfigyelt, nem ismert gyakoriságú mellékhatással. A betegtájékoztatót ennek megfelelően módosítani kell.

Következésképpen, az értékelt időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben (PSUR) rendelkezésre álló adatok alapján, a PRAC indokoltnak tartja módosítások végrehajtását az oxaliplatin-t tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasoló indoklás

Az oxaliplatin-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az oxaliplatin hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, oxaliplatin-t tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

4.8 pont

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a felsorolást a „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri besorolás alatt (SOC) nem ismert gyakorisággal:

Hiperszenzitív vasculitis

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a felsorolást a „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolás alatt (SOC) nem ismert gyakorisággal:

Autoimmun pancytopenia

Az allergia/allergiás reakciók ismertetését, a mellékhatások táblázatos listája alatt, a következőképpen kell módosítani (**kiegészítés**):

„Nagyon gyakori allergia/allergiás reakciók, főként az infúzió beadás alatt, néha fatális kimenetelűek. A gyakori allergiás reakciók közé tartoznak a bőrkiütés, főleg a csalánkiütés, conjunctivitis és rhinitis. A gyakori anaphylaxiás és anaphylactoid reakciók közé tartoznak a bronchospasmus, angioedema, hypotensio, mellkasi fájdalomérzés és anaphylaxiás sokk. **Oxaliplatin-nal kapcsolatban késleltetett túlérzékenységről számoltak be órákkal vagy akár napokkal az infúziót követően.**

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatásokkal ki kell egészíteni a felsorolást nem ismert gyakorisággal (gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg):

Allergiás vaszkulitisz (érgyulladás)

Autoimmun reakció, mely a vér összes sejtjének a csökkenéséhez vezet (autoimmun pancitopénia).

A következő szöveget az alábbiak szerint kell módosítani (**kiegészítés**):

„Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét észleli: Allergiás vagy anafilaxiás reakció tünetei hirtelen fellépő jelekkel, mint például bőrkiütés, bőrviszketés vagy csalánkiütés, nyelési nehézség, az arc, az ajkak, a nyelv vagy egyéb testrészek duzzanata, légszomj, zihálás vagy neheztett légzés, extrém fáradtságérzet (úgy érezheti, hogy elájul). **Az esetek többségében ezek a tünetek az infúzió beadása alatt vagy közvetlenül azt követően fordultak elő, de késleltetett reakciókat is megfigyeltek órákkal vagy akár napokkal az infúziót követően is.**”

III melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. január CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. március 12.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. május 11.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir oxaliplatin eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Í fagritum hefur verið greint frá nokkrum tilvikum síðkominna ofnæmisviðbragða í tengslum við oxaliplatin. Þessar skýrslur gefa til kynna afgerandi vísbendingar um orsakatengsl þessara síðkomnu ofnæmisviðbragða við oxaliplatin (t.d. upplýsingar um að einkennin koma aftur fram þegar notkun hefst á ný, engin önnur lyf notuð o.s.frv.). Byggt á samantekt á tilvikunum komst PRAC að þeirri niðurstöðu að bæta eigi hættu á síðkomnu ofnæmi við í lýsingu á ofnæmisviðbrögðum í töflu með aukaverkunum í kafla 4.8 í SmPC. Fylgiseðilinn á að uppfæra til samræmis.

Við leit á ofnæmisæðabólgu í sambandi við oxaliplatin í öllum heimildum í gagnagrunni EudraVigilance komu 8 tilvik fram. Við skoðun þessara tilvika var komist að þeirri niðurstöðu að hægt sé að líta á tengsl oxaliplatins og ofnæmisæðabólgu sem hugsanleg vegna samrýmanlegs tíma og líklegs verkunarháttar þ.e. sjúkdómur í tengslum við lyfið af völdum ónæmisflétu. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að bæta eigi ofnæmisæðabólgu við í kafla 4.8 í SmPC fyrir oxaliplatin sem aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með óþekktri tíðni. Fylgiseðilinn á að uppfæra til samræmis.

Ónæmistengdri blóðfrumnafæð af völdum oxaliplatins hefur verið lýst í fagritum. Í öllum tilvikunum fólu sermiprófanir í sér jákvætt oxaliplatin háð mótefni fyrir blóðflögum, rauðum blóðkornum og daufkyrningum. Því komst PRAC að þeirri niðurstöðu að bæta ætti sjálfsnæmis blóðfrumnafæð við í kafla 4.8 í SmPC fyrir oxaliplatin sem aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu með tíðni ekki þekktri. Fylgiseðilinn á að uppfæra til samræmis.

Því telur PRAC, byggt á niðurstöðum sem lagðar hafa verið fram í endurskoðuðum PSUR skýrslum, að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda oxaliplatin séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstæðna fyrir oxaliplatin telur CHDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda oxaliplatin, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja sem innihalda oxaliplatin og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni verði breytt til í samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, fjarlægður texti ~~yfirstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkun á að bæta við undir líffæraflokkuninni húð og undirhúð sem aukaverkun með tíðni ekki þekkt:

Ofnæmisæðabólga

Eftirfarandi aukaverkun á að bæta við undir líffæraflokkuninni blóð og eitlar sem aukaverkun með tíðni ekki þekkt:

Sjálfsnæmis blóðfrumnafæð

Lýsinguna ofnæmi/ofnæmisviðbrögð í töflu með aukaverkunum á að uppfæra samkvæmt eftirfarandi (**viðbót**):

“Mjög algengt ofnæmi/ofnæmisviðbrögð, kemur aðallega fram meðan á innrennsli stendur, stundum banvænt. Algengt ofnæmisviðbrögð fela í sér húðútbrot, einkum ofsakláða, tárubólgu og nefslímubólgu. Algengt bráðaofnæmi eða bráðaofnæmislík viðbrögð fela í sér berkjukrampa, ofnæmisbjúg, lágprýsting, tilfinning um brjóstverk og bráðaofnæmislost. **Einnig hefur verið greint frá síðkomnu ofnæmi með oxaliplatini nokkrum tímum eða jafnvel dögum eftir innrennsli.**”

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, fjarlægður texti ~~yfirstrikaður~~)

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Ofnæmisæðabólga (bólga í æðum)

Sjálfsnæmisviðbrögð sem leiða til fækkunar allra tegunda blóðflagna (sjálfsnæmis blóðfrumnafæð).

Eftirfarandi á að uppfæra samkvæmt eftirfarandi (**viðbót**):

“Látið lækinn tafarlaust vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

Einkenni ofnæmis eða bráðaofnæmisviðbragða með skyndilegum einkennum svo sem útbrotum, kláða eða ofsakláða í húð, kyngingarerfiðleikum, þota í andliti, vörum, tungu eða annars staðar í líkamanum, mæði, hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleikar, óhemjumikil þreyta (hugsanlega yfirliðstilfinning). **Í flestum tilvikum koma þessi einkenni fram meðan á innrennsli stendur eða strax á eftir en einnig hafa síðkomin ofnæmisviðbrögð sést nokkrum tímum eða jafnvel dögum eftir innrennsli.**”

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Janúar 2016 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. mars 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (markaðsleyfishafi leggur umsóknina fram):	11. maí 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Sulla base del Rapporto di valutazione del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) degli PSUR (*Periodic Safety Update Report*) relativo all'oxaliplatino, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In letteratura sono stati riportati numerosi casi di reazioni di ipersensibilità ritardata associati a oxaliplatino. I casi forniscono una prova chiara di un'associazione causale di questa reazione di ipersensibilità ritardata con oxaliplatino (es. informazioni sul rechallenge positivo, assenza di altri trattamenti farmacologici ecc.). Pertanto, sulla base dei casi esaminati, il PRAC ha concluso che il rischio di ipersensibilità ritardata deve essere incluso nella descrizione delle reazioni avverse di cui alla sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto nella tabella di elenco delle reazioni avverse. Il foglio illustrativo dovrà essere aggiornato di conseguenza.

Una ricerca cumulativa delle vasculiti da ipersensibilità associate a oxaliplatino nel database EudraVigilance da tutte le fonti di dati ha individuato 8 casi. L'esame di questi casi ha portato alla conclusione che l'associazione tra oxaliplatino e la vasculite da ipersensibilità potrebbe essere considerata come possibile in base alla relazione temporale e a un plausibile meccanismo mediato da malattia da immunocomplessi da farmaci. Il PRAC ha concluso che la vasculite da ipersensibilità dovrà essere aggiunta alla sezione 4.8 dell'RCP di oxaliplatino come effetto avverso osservato nell'esperienza successiva *post-marketing*, con frequenza non nota. Il foglio illustrativo dovrà essere aggiornato di conseguenza.

In letteratura sono stati descritti casi clinici di pancitopenia immuno-mediata indotta da oxaliplatino. In ciascun caso, i risultati sierologici includono la presenza di anticorpi dipendenti da oxaliplatino diretti contro piastrine, eritrociti e neutrofili. Quindi il PRAC ha concluso che la pancitopenia autoimmune dovrà essere aggiunta alla sezione 4.8 dell'RCP di oxaliplatino come effetto avverso osservato nell'esperienza successiva *post-marketing*, con frequenza non nota. Il foglio illustrativo dovrà essere aggiornato di conseguenza.

Pertanto, a fronte dei dati presentati negli PSUR esaminati, il PRAC ha ritenuto giustificabili le modifiche alle informazioni sui prodotti medicinali contenenti oxaliplatino.

Il CMDh conviene con le conclusioni scientifiche elaborate dal PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative all'oxaliplatino, il CMDh è del parere che il rapporto rischio/beneficio del/i prodotto/i medicinale/i contenente/i il/i principio/i attivo/i oxaliplatino rimanga invariato, soggetto alle modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh conclude che la/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei prodotti oggetto di questa singola valutazione PSUR debba/no essere modificata/e. Nella misura in cui altri prodotti medicinali contenenti oxaliplatino siano attualmente autorizzati nell'UE o siano soggetti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio vengano modificate di conseguenza.

Allegato II

Emendamenti alle informazioni sul/i prodotto/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Emendamenti da includere nelle sezioni pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nel SOC Patologie della cute e del sottocutaneo, con frequenza non nota:

Vasculite da ipersensibilità

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nel SOC Patologie del sistema emolinfopoietico, con frequenza non nota:

Pancitopenia autoimmune

La descrizione dell'allergia/reazione allergica nella tabella di elenco delle reazioni avverse dovrà essere modificata come segue (**aggiunta**):

"Allergie/reazioni allergiche molto comuni che si verificano principalmente durante l'infusione, talvolta fatali. Le reazioni allergiche comuni comprendono eruzione cutanea, in particolare orticaria, congiuntivite e rinite. Le reazioni anafilattiche o anafilattoidi comuni comprendono broncospasmo, angioedema, ipotensione, sensazione di dolore al petto e shock anafilattico. **Con oxaliplatino è stata inoltre segnalata ipersensibilità ritardata ore o addirittura giorni dopo l'infusione.**

Emendamenti da includere nelle sezioni pertinenti del Foglio illustrativo (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili):

Vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni) allergica

Reazione autoimmune che determina la riduzione di tutte le linee cellulari ematiche (pancitopenia autoimmune).

La seguente dicitura dovrà essere modificata come segue (**aggiunta**):

"Informi immediatamente il Suo medico se osserva uno dei seguenti sintomi:

Sintomi di una reazione allergica o anafilattica con segni improvvisi come eruzione, prurito od orticaria sulla pelle, difficoltà a ingerire, gonfiore di viso, labbra, lingua o altre parti del corpo, respiro affannoso o sibilante o difficoltà respiratorie, stanchezza estrema (potrebbe avere la sensazione di imminente svenimento). **Nella maggior parte dei casi, questi sintomi si sono verificati durante l'infusione o subito dopo, ma reazioni allergiche ritardate sono state osservate ore o addirittura giorni dopo l'infusione.**"

Allegato III

Tempistiche per l'inserimento della presente posizione

Tempistiche per l'inserimento dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	Meeting del CMDh di Gennaio 2016
Trasmissione alle Autorità nazionali competenti delle traduzioni degli allegati all'accordo:	12 Marzo 2016
Implementazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della modifica da parte del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 Maggio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto oksaliplatinos periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Mokslinėje literatūroje pateikta keletas atvejų apie vėlyvasias padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su oksaliplatiną. Atvejo pranešimai pateikia tvirtų įrodymų apie priešastinį vėlyvosios padidėjusio jautrumo reakcijos ryšį su oksaliplatiną (pvz., pateikiama informacijos apie reakcijos pasikartojimą atnaujinus oksaliplatinos vartojimą, kai nebuvo vartojama kitokių vaistinių preparatų). Dėl to *PRAC*, atsižvelgdamas į peržiūrėtus atvejus, padarė išvadą, kad vėlyvosios padidėjusio jautrumo reakcijos rizika turi būti įtraukta į alerginių reakcijų aprašymą preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.8 skyrių po nepageidaujamų reakcijų sąrašo lentelės. Atitinkamai turi būti atnaujintas pakuotės lapelis.

Atlikus bendrą su oksaliplatiną susijusio padidėjusio jautrumo sukulto vaskulito paiešką visuose *EudraVigilance* duomenų bazės šaltiniuose, nustatyti 8 atvejai. Remiantis šiu atvejų analize buvo padaryta išvada, kad ryšys tarp oksaliplatinos ir padidėjusio jautrumo sukulto vaskulito gali būti laikomas galimu dėl sutapimo laiko atžvilgiu ir tikėtino mechanizmo (su vaistiniu preparatu susijusio imuninio komplekso ligos). *PRAC* padarė išvadą, kad padidėjusio jautrumo sukeltas vaskulitas turi būti įtrauktas į oksaliplatinos *PCS* 4.8 skyrių kaip nepageidaujamas poveikis, kuris nustatytas po vaistinio preparato patekimo į rinką ir kurio dažnis nežinomas. Atitinkamai turi būti atnaujintas pakuotės lapelis.

Mokslinėje literatūroje aprašyti atvejo pranešimai apie oksaliplatinos sukeltą imuninės kilmės pancitopeniją. Kiekvienu atveju buvo serologinių duomenų apie nustatytus nuo oksaliplatinos priklausomus trombocitų, eritrocitų ir neutrofilų antikūnus. Dėl to *PRAC* padarė išvadą, kad autoimuninė pancitopenija turi būti įtraukta į oksaliplatinos *PCS* 4.8 skyrių kaip nepageidaujamas poveikis, kuris nustatytas po vaistinio preparato patekimo į rinką ir kurio dažnis nežinomas. Atitinkamai turi būti atnaujintas pakuotės lapelis.

Atsižvelgdamas į įvertinto *PASP* duomenis, *PRAC* mano, kad reikia padaryti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksaliplatinos, informacijos pakeitimus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl oksaliplatinos, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos oksaliplatinos, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksaliplatinos, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionālā procedūru reģistrēto (-u) vaistīgo (-iņu) preparātu (-u) informāciju dokumentu pārmaiņām

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta prie organų sistemų klasės „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ dažnio grupės „Nežinomas“.

Padidėjusio jautrumo sukeltas vaskulitas

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta prie organų sistemų klasės „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“ dažnio grupės „Nežinomas“.

Autoimuninė pancitopenija

Alergijos ir alerginių reakcijų aprašymas po nepageidaujamų reakcijų sąrašo lentelės turi būti atnaujintas taip kaip nurodyta (papildytas):

„Labai dažnos alergijos arba alerginės reakcijos, daugiausia pasireiškiančios infuzijos metu, kartais mirtinos. Įprastos alerginės reakcijos apima odos išbėrimą (ypač dilgėlinę), konjunktyvitą ir rinitą. Įprastos anafilaksinės arba anafilaktoidinės reakcijos apima bronchų spazmą, angioneurozinę edemą, hipotenziją, krūtinės skausmo pojūtį ir anafilaksinį šoką. **Pranešta apie su oksaliplatinos vartojimu susijusį vėlyvąjį padidėjusį jautrumą, pasireiškiantį po infuzijos praėjus kelioms valandoms ar net dienoms.**“

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie dažnio grupės „Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)“.

Alerginis vaskulitas (kraujagyslių uždegimas)

Autoimuninė reakcija, sukianti visų rūšių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimą (autoimuninė pancitopenija).

Toliau pateikiama informacija turi būti atnaujinta taip kaip nurodyta (papildyta):

„Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį toliau išvardytą poveikį. Alerginės arba anafilaksinės reakcijos simptomai su staiga pasireiškiančiais požymiais, pvz., odos išbėrimu, niežėjimu arba dilgėline, rijimo pasunkėjimu, veido, lūpų, liežuvio arba kitų kūno dalių patinimu, dusuliu, švokštimu arba sutrikusiu kvėpavimu, labai stipriu nuovargiu (galite jausti, kad tuoj apalpsite). **Dažniausiai tokių simptomų atsiranda infuzijos metu arba iš karto po jos, tačiau stebėta ir vėlyvųjų alerginių reakcijų, pasireiškusių po infuzijos praėjus kelioms valandoms ar net dienoms.**“

III

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-03-12
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-05-11

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par oksaliplatīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Literatūrā minēti ziņojumi par vairākiem vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas gadījumiem, kas saistīti ar oksaliplatīna lietošanu. Gadījumu ziņojumi sniedz skaidru pierādījumu par šo vēlīno paaugstinātas jutības reakciju cēloņsakarību ar oksaliplatīna lietošanu (piemēram, informācija par pozitīvu reakciju pēc atkārtotas zāļu lietošanas uzsākšanas, citu zāļu nelietošana utt.). Tādēļ, pamatojoties uz izskatītajiem gadījumiem, *PRAC* secināja, ka informācija par vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas risku jāiekļauj alerģisku reakciju aprakstā oksaliplatīna ZA 4.8. apakšpunktā blakusparādību sarakstā tabulas veidā. Atbilstoši jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Ar oksaliplatīna lietošanu saistīta paaugstinātas jutības vaskulīta apkopojošā meklēšanā Eudravigilance datubāzē no visiem avotiem tika atlasīti 8 gadījumi. Šo gadījumu pārskata rezultātā tika secināts, ka oksaliplatīna lietošanas un paaugstinātas jutības vaskulīta saistību var uzskatīt par iespējamu, jo pastāv saistība laikā un ir ticams ar zāļu lietošanu saistītas imūnkompleksas slimības mehānisms. *PRAC* secināja, ka paaugstinātas jutības vaskulīts jāiekļauj oksaliplatīna ZA 4.8. apakšpunktā kā nevēlama blakusparādība, kas novērota pēcreģistrācijas periodā ar biežumu "nav zināmi". Atbilstoši jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Literatūrā aprakstīti ziņojumi par oksaliplatīna izraisītu imūnās sistēmas mediētu pancitopēniju. Katrā gadījumā seroloģiskas atrades ietvēra pret trombocītiem, eritrocītiem un neitrofilēm leukocītiem pozitīvas no oksaliplatīna lietošanas atkarīgas antivielas. Tādēļ *PRAC* secināja, ka autoimūna pancitopēnija jāiekļauj oksaliplatīna ZA 4.8. apakšpunktā kā nevēlama blakusparādība, kas novērota pēcreģistrācijas periodā ar biežumu "nav zināmi". Atbilstoši jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ norādītos datus, *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas oksaliplatīnu saturošu zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par oksaliplatīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) oksaliplatīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur oksaliplatīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Turpmāk minētā blakusparādība jāpievieno OSK Ādas un zemādas audu bojājumi, norādot biežumu "nav zināmi":

Paaugstinātas jutības vaskulīts

Turpmāk minētā blakusparādība jāpievieno pie OSK Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi, norādot biežumu "nav zināmi":

Autoimūna pancitopēnija

Alerģijas/alergiskas reakcijas apraksts zem blakusparādību saraksta tabulas veidā jāmaina šādi (**papildinājums**):

"Ļoti bieži alerģija/alergiskas reakcijas, kas rodas galvenokārt infūzijas laikā, dažkārt ar letālu iznākumu. Bieži alerģiskas reakcijas ietver ādas izsitumus, īpaši nātreni, konjunktivītu un iesnas. Bieži anafilaktiskas vai anafilaktoīdas reakcijas ietver bronhu spazmas, angioneirotisku tūsku, hipotensiju, sāpju sajūtu krūtīs un anafilaktisku šoku. **Pēc oksaliplatīna lietošanas ziņots arī par vēlinu paaugstinātu jutību vairākas stundas vai pat dienas pēc infūzijas ievadīšanas.**

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Jāpievieno turpmāk minētās blakusparādības, norādot biežumu "nav zināmi" (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

Alerģisks vaskulīts (asinsvadu iekaisums)

Autoimūna reakcija, kas izraisa visa veida asins šūnu skaita samazināšanos (autoimūna pancitopēnija).

Turpmāk minētās norādes jāmaina šādi (**papildinājums**):

"Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kaut kas no turpmāk minētā:

alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas simptomi ar tādām pēkšņām pazīmēm kā ādas izsitumi, nieze vai nātrene, apgrūtināta rīšana, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, aizdusa, sēkšana vai apgrūtināta elpošana, izteikts nogurums (var būt sajūta, ka varat nogībt). **Vairumā gadījumu šie simptomi radās infūzijas laikā vai uzreiz pēc tās, bet novērotas arī vēlinas alerģiskas reakcijas vairākas stundas vai pat dienas pēc infūzijas ievadīšanas.**"

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> sanāksme 2016. gada janvārī
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 12. marts
Vienošanās ieviešana dalībvalstīs (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 11. maijs

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal oxaliplatin, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fil-letteratura, ġew irrapportati hafna każijiet ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'dewmien assoċjati ma' oxaliplatin. Ir-rapporti dwar il-każijiet jipprovdu evidenza qawwija ta' assoċjazzjoni kawżali bejn din ir-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva b'dewmien u oxaliplatin (eż. informazzjoni dwar effett pożittiv wara li l-prodott jerga' jingħata, in-nuqqas ta' medikazzjoni oħra eċċ.). Għalhekk, abbażi tal-każijiet li ġew riveduti, il-PRAC ikkonkluda li r-riskju ta' sensitività eċċessiva b'dewmien għandu jiġi inkluż fid-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet allergiċi f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC taħt il-lista b'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi. Bl-istess mod għandu jiġi aġġornat ukoll il-fuljett ta' tagħrif.

Riċerka kumulattiva ta' vaskulite ta' sensitività eċċessiva b'oxaliplatin fid-dejtabejż tal-EudraVigilance mis-sorsi kollha sabet 8 każijiet. L-analiżi ta' dawn il-każijiet twassal għal konkluzjoni li assoċjazzjoni bejn oxaliplatin u vaskulite ta' sensitività eċċessiva tista' tiġi kkunsidrata bħala possibbli minhabba relazzjoni temporali u l-probabbiltà li ssehh permezz ta' mard ta' kumpless immunitarju relatat mal-medicina. Il-PRAC ikkonkluda li vaskulite ta' sensitività eċċessiva għandha tiġi miżjuda f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' oxaliplatin bħala effetti avversi osservati b'frekwenza mhux magħrufa mill-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Bl-istess mod għandu jiġi aġġornat ukoll il-fuljett ta' tagħrif.

Fil-letteratura ġew deskritti rapporti ta' każijiet ta' panċitopinja relatata mas-sistema immunitarja kkawżata minn oxaliplatin. Is-sejbiet seroloġiċi inkludew antikorpi dipendenti minn oxaliplatin pożittivi għall-plejtlits, għaċ-ċelluli homor fid-demem u għan-newtrofili. Għalhekk il-PRAC ikkonkluda li panċitopinja awtoimmunitarja għandha tiġi miżjuda f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' oxaliplatin bħala effett avversi osservati mill-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq b'frekwenza mhux magħrufa. Bl-istess mod għandu jiġi aġġornat ukoll il-fuljett ta' tagħrif.

Għalhekk, skont id-dejta ipprezentata fil-PSURs irrieduti, il-PRAC qies li l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom oxaliplatin, kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konkluzjonijiet xjentifiċi għal oxaliplatin is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) oxaliplatin huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha(hom) tiġi(jiġu) varjata(i). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom oxaliplatin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)>

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġi miżjuda taht l-SOC Disturbi fil-Ġilda u fit-tessuti ta' Taht il-Ġilda b'frekwenza mhux magħrufa:

Vaskulite ta' sensitività eċċessiva

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġi miżjuda taht l-SOC Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika b'frekwenza mhux magħrufa:

Panċitopinja awtoimmunitarja

Id-deskrizzjoni ta' allergija/ reazzjoni allergika taht il-lista b'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi għandha tiġi riveduta kif ġej (**zieda**):

“Allergiji/reazzjonijiet allergiċi komuni hafna, li jsehhu l-izjed waqt l-infuzjoni, xi kultant fatali. Reazzjonijiet allergiċi komuni jinkludu raxx fil-ġilda, l-aktar urtikarja, konguntivite, u rinite. Reazzjonijiet komuni anafilattiċi jew li jixbhu daww anafilattiċi jinkludu bronkospażmu, anġjoedima, ipotensjoni, sensazzjoni ta' uġiġh fis-sider u xokk anafilattiku. **B'oxaliplatin ġiet ukoll irrapportata sensitività eċċessiva b'dewmien sigħat jew anki ġranet wara l-infuzjoni**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)>

Fuljett ta' tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġi miżjuda b'frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

Vaskulite allergika (infjammazzjoni tat-tubi vaskulari)

Reazzjoni awtoimmunitarja li twassal għal tnaqqis f'kull tip ta' ċellula tad-demm (panċitopinja awtoimmunitarja).

It-tikketta li ġejja għandha tiġi riveduta kif ġej (**zieda**):

“Minnufih għid lit-tabib tiegħek jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin: Sintomi ta' reazzjoni allergika jew anafilattika b'sinjali f'daqqa bħal raxx, ħakk jew urtikarja fil-ġilda, diffikultajiet biex tibra', nefha tal-wiċċ, xufftejn jew partijiet oħra tal-ġisem, qtugħ ta' nifs, tharhir jew diffikultà biex tiehu n-nifs, gheja estrema (tista' thoss li ser tintilef minn sensik). **Fil-parti l-kbira tal-kazijiet, dawn is-sintomi jsehhu waqt l-infuzjoni jew immedjatament wara iżda reazzjonijiet allergiċi b'dewmien ġew ukoll osservati sigħat jew anki ġranet wara l-infuzjoni.**”

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Jannar 2016
Trazmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	12 Marzu 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	11 Mejju 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor oxaliplatin, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In literatuur zijn verscheidene gevallen gerapporteerd van vertraagde overgevoeligheidsreacties, geassocieerd met oxaliplatin. De meldingen geven sterk bewijs voor een causaal verband tussen deze vertraagde overgevoeligheidsreacties en oxaliplatin (bijv. informatie over positieve re-challenge, afwezigheid van co-medicatie, etc.). Gebaseerd op de beoordeelde meldingen heeft de PRAC daarom geconcludeerd dat het risico op vertraagde overgevoeligheidsreacties opgenomen dient te worden in rubriek 4.8 van de SPC onder de tabel van de bijwerkingen. De patiëntenbijsluiter dient overeenkomstig aangepast te worden.

Een cumulatieve zoekopdracht in alle bronnen van de Eudravigilance-database naar overgevoeligheidsvasculitis en oxaliplatin heeft 8 meldingen opgeleverd. Beoordeling van deze meldingen leidt tot de conclusie dat een verband tussen oxaliplatin en overgevoeligheidsvasculitis als mogelijk kan worden beschouwd door de temporele relatie en het plausibele mechanisme via geneesmiddel-gerelateerde immuuncomplexziekte. De PRAC heeft daarom geconcludeerd dat overgevoeligheidsvasculitis toegevoegd dient te worden aan rubriek 4.8 van de oxaliplatin SPC als bijwerking waargenomen tijdens post-marketing ervaring met frequentie niet bekend. De patiëntenbijsluiter dient overeenkomstig aangepast te worden.

In de literatuur zijn meldingen beschreven van immuun-gemedieerde pancytopenie, geïnduceerd door oxaliplatin. Elke melding bevatte serologische uitkomsten waaronder positieve oxaliplatin-afhankelijke antilichamen tegen bloedplaatjes, rode bloedcellen en neutrofielen. De PRAC heeft daarom geconcludeerd dat auto-immune pancytopenie toegevoegd dient te worden aan rubriek 4.8 van de oxaliplatin SPC als bijwerking waargenomen tijdens post-marketing ervaring met frequentie niet bekend. De patiëntenbijsluiter dient overeenkomstig aangepast te worden.

Afgaande op de data zoals gepresenteerd in de beoordeelde PSURs is de PRAC daarom van mening dat de aanpassingen aan de productinformatie van oxaliplatin-bevattende geneesmiddelen gerechtvaardigd zijn.

Mis en forme : Néerlandais (Pays-Bas)

De CMD(h) stemt in met de door de PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor oxaliplatin is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) oxaliplatin bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die oxaliplatin bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal
geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~) >

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient toegevoegd te worden onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen met frequentie niet bekend:

Overgevoeligheidsvasculitis

De volgende bijwerking dient toegevoegd te worden onder de SOC Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen met frequentie niet bekend:

Auto-immune pancytopenie

De beschrijving van allergie/allergische reactie onder de tabel van de bijwerkingendient als volgt aangepast te worden (**toevoeging**):

"Zeer vaak voorkomende allergiën/allergische reacties kunnen optreden, vooral tijdens infusie, welke fataal kunnen zijn. Vaak voorkomende allergische reacties zijn o.a. rash, met name urticaria, conjunctivitis en rhinitis. Vaak voorkomende anafylactische of anafylactoïde reacties zijn o.a. bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie, gevoel van pijn op de borst en anafylactische shock.

Vertraagde overgevoeligheid is gemeld bij oxaliplatin na uren of zelfs dagen na infusie."

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~) >

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Allergische vasculitis (ontsteking van de bloedvaten)

Auto-immunreactie leidend tot een vermindering van alle typen bloedcellen (auto-immunpancytopenie).

De volgende labelling dient als volgt aangepast te worden (**toevoeging**):

"Vertel het onmiddellijk uw arts als u een van de volgende symptomen bemerkt:

Symptomen van een allergische of anafylactische reactie met plotselinge signalen zoals uitslag, jeuk of bultjes op de huid, moeilijkheden met slikken, zwelling van het gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, fluitende of bemoeilijkte ademhaling, extreme moeheid (gevoel van flauwvallen). **In de meeste gevallen treden deze symptomen op tijdens de infusie of onmiddellijk daarna, maar vertraagde allergische reacties zijn ook waargenomen uren of zelfs dagen na infusie."**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	januari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for oksaliplatin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Flere tilfeller av forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner knyttet til oksaliplatin er rapportert i litteraturen. Rapportene gir sterke holdepunkter for en årsakssammenheng mellom forsinket hypersensitivitetsreaksjon og oksaliplatin (f.eks. informasjon om positiv re-challenge, fravær av andre legemidler osv.). På basis av de gjennomgåtte sakene konkluderer PRAC derfor at risikoen for forsinket hypersensitivitet bør inkluderes i beskrivelsen av allergiske reaksjoner i pkt. 4.8 i bivirkningstabellen i preparatomtalen. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

Et kumulativt søk på hypersensitivitetsvaskulitt og oksaliplatin i EudraVigilance-databasen fra alle kilder fant 8 tilfeller. Gjennomgang av disse sakene førte til konklusjonen at en forbindelse mellom oksaliplatin og hypersensitivitetsvaskulitt kan vurderes som mulig pga. kronologisk sammenheng og plausibel mekanisme via legemiddelrelatert immunkomplekssykdom. PRAC konkluderte med at hypersensitivitetsvaskulitt skal tas inn i pkt. 4.8 i preparatomtale for oksaliplatin som bivirkning observert etter markedsføring med ukjent frekvens. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

Enkeltrapper av immunmediert pancytopeni induisert av oksaliplatin, er beskrevet i litteraturen. I hvert tilfelle inkluderte serologiske funn positive oksaliplatinavhengige antistoff til blodplater, røde blodceller og neutrofile. PRAC konkluderte derfor at autoimmun pancytopeni bør inkluderes i pkt. 4.8 i oksaliplatinens preparatomtale som bivirkning observert etter markedsføring med ukjent frekvens. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

I lys av dataene presentert i de gjennomgåtte PSURene, anså PRAC derfor at det var nødvendig med endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder oksaliplatin.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for oksaliplatin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet oksaliplatin er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder oksaliplatin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.8

Den følgende bivirkningen bør tas med under organklasse Hud- og underhudssykdommer, med ikke kjent frekvens:

Hypersensitivitetsvaskulitt

Den følgende bivirkningen bør tas med under organklasse Sykdommer i blod og lymfatiske organer, med ikke kjent frekvens:

Autoimmun pancytopeni

Beskrivelsen av allergi/allergisk reaksjon i bivirkningstabellen bør revideres som følger (**tillegg av tekst**):

“Svært vanlige allergier/allergiske reaksjoner, som først og fremst oppstår under infusjon, noen ganger dødelig. Vanlige allergiske reaksjoner inkluderer hudutslett, særlig urticaria, konjunktivitt og rhinitt. Vanlige anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner inkluderer bronkospasme, angioødem, hypotensjon, følelse av brystsmerte og anafylaktisk sjokk. **Forsinket hypersensitivitet er også blitt rapportert for oksaliplatin timer eller til og med flere dager etter infusjonen.**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger bør inkluderes med en frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Allergisk vaskulitt (betennelse i blodårene)

Autoimmun reaksjon som fører til redusert antall av alle typer blodceller (autoimmun pancytopeni).

Følgende tekst bør legges til:

“Fortell legen din umiddelbart dersom du oppdager noe av følgende:

Symptomer på en allergisk eller anafylaktisk reaksjon med raskt innsettende symptomer som utslett, kløe eller elveblest, svelgevansker, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller pusteproblemer, ekstrem tretthet (du kan føle at du er i ferd med å besvime). **I de fleste tilfellene oppstår disse symptomene under infusjonen eller umiddelbart etterpå, men forsinkede allergiske reaksjoner er blitt sett timer eller til og med dager etter infusjonen.**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	12. mars 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. mai 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla oksaliplatyny, wnioski naukowe są następujące:

W literaturze opisano kilka przypadków opóźnionej reakcji nadwrażliwości związanej ze stosowaniem oksaliplatyny. Opisy tych przypadków przedstawiają istotne informacje wskazujące na występowanie związku przyczynowego opóźnionej reakcji nadwrażliwości ze stosowaniem oksaliplatyny (np. informacje dotyczące nawrotu objawów po ponownym podaniu leku, brak jednoczesnego stosowania innych leków itp.) W związku z powyższym, na podstawie oceny przedstawionych przypadków, PRAC uznał, że w punkcie 4.8 CHPL, w informacji dotyczącej reakcji alergicznych znajdującej się poniżej tabelarycznego zestawienia działań niepożądanych, należy zamieścić opis ryzyka reakcji nadwrażliwości. Należy również odpowiednio uaktualnić informacje zawarte w ulotce dla pacjenta.

W wyniku przeszukiwania danych pochodzących ze wszystkich źródeł, zawartych w bazie EuraVigilance, odnaleziono 8 przypadków alergicznego zapalenia naczyń występującego w wyniku stosowania oksaliplatyny. Analiza tych przypadków prowadzi do wniosku, że związek między oksaliplatyną i alergicznym zapaleniem naczyń można uznać za prawdopodobny z uwagi na związek czasowy oraz zależny od leku, prawdopodobny mechanizm choroby kompleksów immunologicznych. Komitet PRAC uznał, że informacje dotyczące alergicznego zapalenia naczyń należy dodać w punkcie 4.8 ChPL oksaliplatyny, jako działanie niepożądane zaobserwowane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, występujące z częstością nieznaną. Należy również odpowiednio uaktualnić informacje zawarte w ulotce dla pacjenta.

W literaturze opisano przypadki pancytopenii autoimmunologicznej wywołanej stosowaniem oksaliplatyny. W każdym przypadku badania serologiczne wykazywały obecność zależnych od oksaliplatyny przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi, krwinkom czerwonym i neutrofilom. W związku z tym PRAC uznał, że w punkcie 4.8 ChPL oksaliplatyny należy dodać informację dotyczącą pancytopenii autoimmunologicznej, jako działania niepożądanego zaobserwowanego w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, występującego z częstością nieznaną. Należy również odpowiednio uaktualnić informacje zawarte w ulotce dla pacjenta.

W oparciu o dane przedstawione w raportach PSUR, PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących oksaliplatyny, CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną oksaliplatynę nie zmienił się, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające oksaliplatynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych
dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w punkcie „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z nieznaną częstością występowania:

Alergiczne zapalenie naczyń

Następujące działanie niepożądane należy dodać w punkcie „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” klasyfikacji układów i narządów z nieznaną częstością występowania:

Pancytopenia autoimmunologiczna

Informację dotyczącą reakcji alergicznych, zamieszczoną poniżej tabelarycznego zestawienia działań niepożądanych, należy uzupełnić (**dodać**) jak poniżej:

„Bardzo często: alergię i (lub) reakcje alergiczne, zwykle występujące podczas infuzji, czasami prowadzące do zgonu. Często reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna, szczególnie pokrzywka, zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Często reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. **Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu oksaliplatyny występujące kilka godzin lub nawet kilka dni po infuzji.**”

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane należy dodać z częstością występowania: częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Alergiczne zapalenie naczyń (zapalenie naczyń krwionośnych)

Reakcja autoimmunologiczna powodująca zmniejszenie liczby wszystkich komórek krwi (pancytopenia autoimmunologiczna).

Poniższą informację należy zmienić (**dodać**) jak poniżej:

„Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów niepożądanych:

Objawy alergii lub reakcji anafilaktycznej z nagłymi objawami, takimi jak: wysypka, swędzenie, pokrzywka skóry, trudności z przełykaniem, obrzęk twarzy, ust, języka lub innych części ciała, skrócenie oddechu, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, krańcowe wyczerpanie (pacjent może się poczuć, jakby miał zemdleć). **W większości przypadków, opisane objawy występują w trakcie lub bezpośrednio po infuzji, jednak opóźnione reakcje alergiczne obserwowano również wiele godzin lub nawet dni po infuzji.**”

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w styczniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	12/03/2016
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11/05/2016

Anexo I

Conclusões Científicas e fundamentos para alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPSs para oxaliplatina, as conclusões científicas são as seguintes:

Vários casos de reações de hipersensibilidade retardada associados a oxaliplatina foram relatados na literatura. Os casos notificados fornecem fortes evidências de uma associação causal desta reacção de hipersensibilidade retardada com oxaliplatina (p.ex. informações sobre rechallenge positivo, ausência de outra medicação, etc.). Portanto, com base nos casos analisados, o PRAC concluiu que o risco de hipersensibilidade retardada deve ser incluído na descrição da secção de reacções alérgicas 4.8 do RCM na lista tabulada de reacções adversas. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Uma pesquisa cumulativa de vasculite de hipersensibilidade com oxaliplatina em todas as fontes na base de dados Eudravigilance recuperou 8 casos. A revisão destes casos levou à conclusão que a associação entre oxaliplatina e vasculite de hipersensibilidade pode ser considerada possível devido a relação temporal e mecanismo plausível através da doença complexa imune relacionada com o medicamento. O PRAC concluiu que a vasculite de hipersensibilidade deve ser adicionada à secção 4.8 do RCM da oxaliplatina como efeito adverso observado na experiência pós-comercialização com uma frequência desconhecida. O folheto informativo deve ser actualizado em conformidade.

Relatos de casos de pancitopenia imune-mediada induzida pela oxaliplatina foram descritos na literatura. Em cada caso, resultados serológicos incluíram anticorpos oxaliplatina dependente para plaquetas, glóbulos vermelhos e neutrófilos. Portanto o PRAC concluiu que a pancitopenia auto-imune deve ser adicionada à secção 4.8 do RCM da oxaliplatina como efeito adverso observado na experiência pós-comercialização com uma frequência desconhecida. O folheto informativo deve ser actualizado em conformidade.

Como tal, tendo em conta os dados apresentados na avaliação RPS(s), o PRAC considera que as alterações à informação do produto dos medicamentos contendo oxaliplatina, eram justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamento da recomendação de alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas sobre a oxaliplatina o CMDh considera que a relação risco-benefício do (s) medicamento (s) que contenha(m) a substância (s) ativa oxaliplatina mantém-se inalterado face às alterações propostas à informação do produto.

O CMDh concluiu que as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos referidos nesta avaliação PSUR devem ser alteradas. Na medida em que os medicamentos adicionais contendo oxaliplatina estão actualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a processos de autorização futuros na EU, o CMDh recomenda que essas autorizações de comercialização sejam alteradas em conformidade.

Anexo II

Alterações às informações do produto de medicamentos autorizados por via nacional

Alterações a ser incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (texto novo **sublinhado e a negrito**, texto eliminado ~~riscaado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Seção 4.8

A reação adversa seguinte deve ser adicionada a seguir às SOC “afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com a frequência “desconhecido”

Vasculite de hipersensibilidade

A reação adversa seguinte deve ser adicionada a seguir às SOC “Doenças do sangue e do sistema linfático” com a frequência “desconhecido”:

Pancitopénia autoimune

A descrição de alergia/reação alérgica por baixo da lista tabulada das reações adversas deve ser revisto como se segue (**adição**):

Alergias muito frequentes/reações alérgicas que ocorrem principalmente durante a infusão, por vezes fatal. Reações alérgicas comuns incluem erupção cutânea, particularmente urticária, conjutivite e rinite. Reações anafiláticas ou anafilactoides frequentes incluem broncoespasmo, angioedema, hipotensão, sensação de dor torácica e choque anafilático. **Hipersensibilidade retardada também foi notificada horas ou a até dias após a infusão de oxaliplatina.**

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto (texto novo **sublinhado e a negrito**, texto eliminado ~~riscaado~~)

Folheto informativo

4. Efeitos secundários possíveis

A reação adversa seguinte deve ser adicionada a com a frequência “desconhecido” (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Vasculite alérgica (inflamação dos vasos sanguíneos)

Reação auto-imune que conduz à redução de todas as linhas de células do sangue (pancitopenia auto-imune).

A rotulagem seguinte deve ser revista como se segue (**adição**):

“Informe imediatamente o seu médico se notar qualquer um dos seguintes:

Sintomas alérgicos ou reação anafilática com sinais de erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, dificuldade em engolir, inchaço da face, lábios, língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar, cansaço extremo (pode sentir que vai desmaiar). **Na maioria dos casos, estes sintomas ocorrem durante a infusão ou imediatamente depois mas uma reação alérgica retardada também já foi observada horas ou dias depois da infusão.**”

Anexo III

Calendário para implementação desta posição

Calendário para implementação deste acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião CMDH de Janeiro de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	12 Março 2016
Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão de alteração pelo Titular de Autorização de Introdução do Mercado):	11 Maio 2016

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru oxaliplatină transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice sunt următoarele:

În literatură, au fost raportate mai multe cazuri de reacții de hipersensibilitate asociate cu administrarea oxaliplatinei. Cazurile raportate au furnizat dovezi puternice pentru o relație de cauzalitate între această reacție de hipersensibilitate întârziată și administrarea oxaliplatinei (de exemplu reapariție la reluarea administrării (*rechallenge* pozitiv), absența altor medicamente etc.). În consecință, pe baza cazurilor revizuite, PRAC a concluzionat că riscul unei reacții de hipersensibilitate întârziată trebuie inclus în descrierea reacțiilor alergice de la pct. 4.8 din RCP, sub lista tabelară a reacțiilor adverse. Prospectul trebuie actualizat corespunzător.

O căutare în datele cumulate din baza de date EudraVigilance, provenite din toate sursele, privind apariția vasculitei de hipersensibilitate la administrarea oxaliplatinei, a găsit 8 cazuri. Analiza acestor cazuri a dus la concluzia că poate fi considerată ca posibilă o asociere între administrarea oxaliplatinei și apariția vasculitei de hipersensibilitate, din cauza unei relații temporale și a unui mecanism plauzibil prin intermediul bolii cu complexe imune determinată de medicament. PRAC a concluzionat că vasculita de hipersensibilitate trebuie adăugată la pct. 4.8 din RCP-ul oxaliplatinei ca reacții adverse observate în experiența după punerea pe piață, cu frecvența necunoscută. Prospectul trebuie actualizat corespunzător.

În literatură, au fost descrise cazuri raportate de pancitopenie mediată imun, indusă de oxaliplatină. În fiecare caz, rezultatele la analizele serologice au inclus prezența anticorpilor dependenți de oxaliplatină împotriva trombocitelor, hematiilor și neutrofilelor. Prin urmare, PRAC a concluzionat că pancitopenia autoimună trebuie adăugată la pct. 4.8 din RCP-ul oxaliplatinei ca reacții adverse observate în experiența după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută. Prospectul trebuie actualizat corespunzător.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC consideră că modificările informațiilor despre medicamentele care conțin oxaliplatină au fost necesare.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru oxaliplatină, opinia CMDh este că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active oxaliplatină nu s-a modificat, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE) și alte medicamente care conțin oxaliplatină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile despre medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la categoria „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”:

Vasculită de hipersensibilitate

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la categoria „Tulburări hematologice și limfatice” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”:

Pancitopenie autoimună

Descrierea alergiei/reacției alergice de sub lista tabelară a reacțiilor adverse trebuie revizuită după cum urmează (**adăugare**):

„Alergii/reacții alergice foarte frecvente, care apar, în principal, în timpul perfuziei, uneori letale. Reacțiile alergice frecvente includ erupție cutanată, în special urticarie, conjunctivită și rinită. Reacțiile anafilactice sau anafilactoide frecvente includ bronhospasm, angioedem, hipotensiune arterială, senzație de durere toracică și șoc anafilactic. **La administrarea oxaliplatinei, a fost raportată și apariția hipersensibilității întârziate, după ore sau chiar zile de la perfuzie.**”

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

Prospect

4. Reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate cu frecvența „cu frecvență necunoscută” (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Vasculită alergică (inflamație a vaselor de sânge)

Reacție autoimună care determină scăderea tuturor liniilor celulare ale sângelui (pancitopenie autoimună).

Următorul text trebuie revizuit după cum urmează (**adăugare**):

„Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Simptome ale unei reacții alergice sau anafilactice cu semne apărute brusc, cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărime pe piele sau urticarie, dificultăți la înghițire, umflare a feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, senzație de lipsă de aer, respirație șuierătoare sau dificultăți la respirație, oboseală extremă (este posibil să aveți senzația că leșinați). **În majoritatea cazurilor, aceste simptome au apărut în timpul perfuziei sau imediat după, însă au fost observate și reacții alergice întârziate, apărute după ore sau chiar zile de la perfuzie.**”

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din ianuarie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12 Martie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre oxaliplatinu sú vedecké závery nasledovné:

V literatúre je uvedených niekoľko prípadov reakcií oneskorenej hypersenzitivity v súvislosti s oxaliplatinou. Prípadové správy jasne potvrdzujú kauzálny vzťah tejto reakcie oneskorenej hypersenzitivity s oxaliplatinou (napr. informácie o opakovanom vzniku, absencia iného lieku a pod.). Preto PRAC na základe posudzovaných prípadov rozhodol, že riziko oneskorenej hypersenzitivity sa má doplniť do popisu alergických reakcií uvedených v časti 4.8 v SmPC v zozname nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte. Písomná informácia pre používateľa sa má s ohľadom na vyššie uvedené upraviť taktiež.

Kumulatívne vyhľadávanie prípadov hypersenzitívnej vaskulitídy súvisiace s oxaliplatinou v databáze EudraVigilance zo všetkých zdrojov objavilo 8 prípadov. Preskúmanie týchto prípadov vedie k záveru, že je nutné brať do úvahy možnú súvislosť medzi oxaliplatinou a hypersenzitívnou vaskulitídou vzhľadom k časovému vzťahu a pravdepodobnému mechanizmu komplexného imunitného ochorenia vyvolaného liekmi. PRAC rozhodol, že hypersenzitívna vaskulitída sa má doplniť do časti 4.8 v SmPC oxaliplatiny ako nežiaduci účinok pozorovaný v priebehu postmarketingového sledovania s neznámou frekvenciou. Písomná informácia pre používateľa sa má s ohľadom na vyššie uvedené upraviť taktiež.

V literatúre boli opísané prípadové správy týkajúce sa pancytopenie sprostredkovanej imunitou, ktorá bola vyvolaná oxaliplatinou. Sérologické nálezy zahŕňali vo všetkých prípadoch pozitívne oxaliplatina-dependentné protilátky proti krvným doštičkám, červeným krvinkám a neutrofilom. Preto PRAC rozhodol, že autoimunitná pancytpénia sa má doplniť do časti 4.8 v SmPC oxaliplatiny ako nežiaduci účinok pozorovaný v priebehu postmarketingového sledovania s neznámou frekvenciou. Písomná informácia pre používateľa sa má s ohľadom na vyššie uvedené upraviť taktiež.

S ohľadom na údaje uvedené v správach PSUR sa výbor PRAC uzniesol, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich oxaliplatinu sú opodstatnené.

Skupina CMDh súhlasí s vedeckými závermi predloženými výborom PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre oxaliplatinu zastáva skupina CMDh stanovisko, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo oxaliplatinu je priaznivý za predpokladu, že budú v informácii o lieku prijaté navrhované zmeny.

Skupina CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka toto jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky s obsahom oxaliplatiny, 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 registrované lieky

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku (nový text **podčiarknutý a tučne**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

Pod triedu orgánových systémov „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ sa majú doplniť nasledujúce nežiaduce reakcie s frekvenciou neznámou:

Hypersenzitívna vaskulitída

Pod triedu orgánových systémov „Poruchy krvi a lymfatického systému“ sa majú doplniť nasledujúce nežiaduce reakcie s frekvenciou neznámou:

Autoimunitná pancytopenia

V zozname nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte má byť popis alergie/alergickej reakcie opravený nasledovne (**doplnenie**):

„Veľmi časté, niekedy fatálne, sú alergie/alergické reakcie, ku ktorým dochádza v priebehu infúzie. Časté sú reakcie ako kožná vyrážka, najmä žihľavka, zápaly spojiviek a rinitída. Časté anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie zahŕňajú bronchospazmus, angioedém, hypotenziu, pocit bolesti na hrudi a anafylaktický šok. **Oneskorená hypersenzitivita bola hlásená v súvislosti s podávaním oxaliplatinu v priebehu hodín, či dokonca dní po infúzii.**“

Zmeny, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa (nový text **podčiarknutý a tučne**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Písomná informácia pre používateľa

4. Možné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sa majú doplniť s frekvenciou neznámou (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

Alergická vaskulitída (zápal krvných ciev)

Autoimunitné reakcie vedúce k zníženiu všetkých krvných buniek (autoimunitná pancytopenia).

Nasledujúci text sa má doplniť takto (**doplnenie**):

„Okamžite informujte lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich účinkov:

- príznaky alergickej reakcie alebo akútneho stavu z precitlivenosti organizmu (anafylaktické reakcie) s náhlymi príznakmi ako vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, problémy s prehĺtaním, opuch tváre, pier, jazyka alebo ďalších častí tela, dýchavičnosť, sipot alebo problémy s dýchaním, nadmerná únava (môžete mať pocit na odpadnutie). **Vo väčšine prípadov sa tieto príznaky objavia v priebehu infúzie alebo bezprostredne po nej, ale boli taktiež hlásené alergické reakcie, ku ktorým došlo v priebehu hodín alebo aj dní po infúzii.**“

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie záverov

Prijatie záverov skupinou CMDh:	Na zasadnutí skupiny CMDh v januári 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marca 2016
Implementácia záverov členskými štátmi (predloženie zmeny držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. mája 2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Upošteva je poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za oksaliplatin so znanstveni zaključki naslednji:

V literaturi je v zvezi z uporabo oksaliplatin opisan več primerov poznih preobčutljivostnih reakcij. Ta poročila o primerih vsebujejo močne dokaze o vzročni povezanosti pozne preobčutljivostne reakcije in oksaliplatin (npr. informacije o ponovitvi neželenega učinka po ponovni uporabi oksaliplatin (t.i. positive rechallenge), odsotnost drugih zdravil itn.). Zato je odbor PRAC na podlagi pregledanih primerov sklenil, da je treba tveganje za pozno preobčutljivost vključiti v opis alergijskih reakcij v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila pod navedbo neželenih učinkov v preglednici. Ustrezno je treba posodobiti navodilo za uporabo.

Kumulativno iskanje primerov preobčutljivostnega vaskulitisa med uporabo oksaliplatin iz vseh virov v podatkovni bazi EudraVigilance je odkrilo 8 primerov. Na podlagi pregleda teh primerov je treba povezanost med oksaliplatinom in preobčutljivostnim vaskulitisom obravnavati kot možno zaradi časovnega odnosa in verjetnega mehanizma preko boleznih imunskih kompleksov, povezane z zdravilom. Odbor PRAC je sklenil, da je treba preobčutljivostni vaskulitis dodati v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti oksaliplatin kot neželen učinek, opažen po prihodu zdravila na trg in s pogostnostjo "neznana". Ustrezno je treba posodobiti navodilo za uporabo.

V literaturi so opisani primeri imunske pancitopenije, ki jo je izzval oksaliplatin. V vseh primerih so serološki izvidi vključevali pozitivna od oksaliplatin odvisna protitelesa proti trombocitom, eritrocitom in nevtrofilcem. Odbor PRAC je zato sklenil, da je treba avtoimunske pancitopenije dodati v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti oksaliplatin kot neželen učinek, opažen po prihodu zdravila na trg in s pogostnostjo "neznana". Ustrezno je treba posodobiti navodilo za uporabo.

Odbor PRAC zato glede na podatke, predstavljene v pregledanem PSUR/pregledanih PSUR, meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo oksaliplatin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za oksaliplatin je skupina CMDh mnenja, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo zdravilno učinkovino oksaliplatin, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. V kolikor imajo trenutno dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo oksaliplatin, ali bodo takšna zdravila predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU v prihodnje, skupina CMDh priporoča tudi ustrezno spremembo njihovih dovoljenj za promet.

Priloga II

Sprememba informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in s krepkim tiskom**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.8

Pri organskem sistemu Bolezni kože in podkožja je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo "neznana":

Preobčutljivostni vaskulitis

Pri organskem sistemu Bolezni krvi in limfatičnega sistema je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo "neznana":

Avtoimunska pancitopenija

Opis alergije/alergijskih reakcij v seznamu neželenih učinkov v preglednici je treba spremeniti kot sledi (**dodatek**):

"Zelo pogoste alergije/alergijske reakcije, ki se pojavijo v glavnem med infundiranjem, včasih s smrtnim izidom. Med pogostimi alergijskimi reakcijami so izpuščaj na koži, zlasti urtikarija, ter konjunktivitis in rinitis. Med pogostimi anafilaktičnimi ali anafilaktoidnimi reakcijami so bronhospazem, angioedem, hipotenzija, bolečina v prsih in anafilaktični šok. **Pozna preobčutljivost je bila opisana več ur ali celo dni po infundiranju z oksaliplatinom.**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in s krepkim tiskom**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Naslednje neželene učinke je treba dodati s pogostnostjo "neznana" (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Alergijski vaskulitis (vnetje krvnih žil)

Avtoimunska reakcija, ki vodi do zmanjšanja vseh krvnih celic (avtoimunska pancitopenija).

Spodnje besedilo je treba spremeniti kot sledi (**dodatek**):

"Če opazite kaj od naštetega nemudoma obvestite svojega zdravnika:

Simptomi alergijske ali anafilaktične reakcije z nenadnimi znaki kot so izpuščaj, srbenje ali koprivnica na koži, težave pri požiranju, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, težko dihanje, piskanje in oteženo dihanje, huda utrujenost (lahko imate občutek, da boste omedleli). **V večini primerov so se ti simptomi pojavili med infuzijo ali takoj po njej, vendar so se nekaj ur ali celo dni po infuziji pojavile tudi zapoznele alergijske reakcije.**"

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Sprejetje odločitve skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2016
Uveljavitev odločitve s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för oxaliplatin dras följande vetenskapliga slutsatser.

Flera fall av fördröjda överkänslighetsreaktioner associerade med oxaliplatin har rapporterats i litteraturen. Fallrapporterna ger starka belägg för ett orsakssamband med fördröjd överkänslighetsreaktion associerad med oxaliplatin (t.ex. information om positiv omprovokation, avsaknad av andra läkemedel etc.). På grund av de granskade fallen drar PRAC slutsatsen att fördröjd överkänslighet bör ingå i beskrivningen av allergiska reaktioner i avsnitt 4.8 av produktresumén under biverkningstabellen. Bipacksedeln bör följaktligen också uppdateras.

En kumulativ sökning på vaskulit på grund av överkänslighet mot oxaliplatin i EudraVigilance databasen resulterade i 8 fall. Genomgången av dessa fall leder till slutsatsen att en association mellan oxaliplatin och vaskulit på grund av överkänslighet kan ses som möjligt på grund av det tidsmässiga förhållandet och rimlig mekanism via läkemedelsrelaterad immunkomplexmedierad sjukdom. PRAC drar slutsatsen att vaskulit på grund av överkänslighet bör läggas till i avsnitt 4.8 i SPC:n för oxaliplatin som en biverkning observerad efter lansering med okänd frekvens. Bipacksedeln bör följaktligen också uppdateras.

Fallrapporter avseende immunmedierad pancytopeni inducerad av oxaliplatin har beskrivits i litteraturen. I varje fall har serologiska fynd visat på positiva oxaliplatinberoende antikroppar mot blodplättar, röda blodkroppar och neutrofiler. PRAC drar därför slutsatsen att autoimmun pancytopeni ska läggas till i avsnitt 4.8 i oxaliplatins SPC som en biverkning observerad efter lansering med okänd frekvens. Bipacksedeln bör följaktligen också uppdateras.

Med anledning av de uppgifter som presenterats i de granskade PSURerna, anser PRAC att ändringarna i produktinformationen av läkemedel innehållande oxaliplatin var berättigade.

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för oxaliplatin anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller den aktiva substansen oxaliplatin är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller oxaliplatin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMDh att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén
(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklass (SOC) Hud och subkutan vävnad med frekvensen Ingen känd frekvens:

Allergisk vaskulit

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklass (SOC) Blod och lymfsystemet med frekvensen Ingen känd frekvens:

Autoimmun pancytopeni

Beskrivningen av allergi/allergiska reaktioner under tabulerade listan med biverkningar ska ändras enligt **(tillägg)**:

"Mycket vanliga allergier/allergiska reaktioner som inträffar främst under infusion, ibland med dödlig utgång. Vanliga allergiska reaktioner inkluderar hudutslag, särskilt urtikaria, konjunktivit och rinit. Vanliga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner omfattar bronkospasm, angioödem, hypotoni, känsla av bröstsmärta och anafylaktisk chock. **Fördröjd överkänslighet har också rapporterats med oxaliplatin timmar eller till och med dagar efter infusionen.**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln
(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):

Allergisk vaskulit (blodkärlsinflammation)

Autoimmun reaktion som leder till minskning av alla typer av blodceller (autoimmun pancytopeni)

Följande märkning ska läggas till enligt **(tillägg)**:

"**Kontakta omedelbart läkare** om du får någon eller några av följande symtom:

Symtom på en allergisk eller anafylaktisk reaktion med plötsliga tecken som hudutslag, klåda eller nässelutslag, sväljsvårigheter, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller andra delar av kroppen, andningssvårigheter, väsende andning eller svårt att andas, extrem trötthet (det kan kännas som om du håller på att svimma). **I de flesta av fallen inträffar dessa symtom under infusion eller omedelbart efter men fördröjda allergiska reaktioner har också observerats timmar eller till och med dagar efter infusionen.**"

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMDh överenskommelse:	CMDh-möte i januari 2016
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella myndigheter:	12 mars 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2016