

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

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

Με βάση μία ανασκόπηση περιστατικών μετά την κυκλοφορία, αναφορές από τη βιβλιογραφία και διαφορές που παρατηρήθηκαν στην εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου και στηθάγχης μεταξύ των σκελών θεραπείας των κλινικών μελετών που περιέχουν ή δεν περιέχουν οξαλιπλατίνη, τα σταθμισμένα αθροιστικά στοιχεία υποστηρίζουν επαρκώς την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης ανάμεσα στην οξαλιπλατίνη και στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του στεφανιαίου αρτηριόσπασμου. Ομοίως, οι πληροφορίες αναφοράς σχετικά με την ασφάλεια για την πλατινούχο ουσία σισπλατίνη περιλαμβάνουν τη σοβαρή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ως αναφερόμενο όρο. Ωστόσο, τα εγκεκριμένα σχήματα συνδυαστικής θεραπείας για την οξαλιπλατίνη περιλαμβάνουν 5-FU και bevacizumab, τα οποία είναι επίσης γνωστό ότι συσχετίζονται με καρδιακή ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συμπερασματικά, οι όροι «οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου», «στεφανιαίος αρτηριόσπασμος» και «στηθάγχη» θα πρέπει να προστεθούν στον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών της οξαλιπλατίνης με συχνότητα «μη γνωστές», μαζί με την επεξήγηση ότι έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-FU ή bevacizumab.

Σε ασθενείς που έλαβαν οξαλιπλατίνη έχει αναφερθεί ένας αριθμός περιστατικών πτώσης, ορισμένα από τα οποία περιγράφηκαν ως σχετιζόμενα με την οξαλιπλατίνη. Στις κλινικές μελέτες, το συμβάν της πτώσης έχει αναφερθεί με συχνότητα «πολύ συχνή» (έως 2% ανάλογα με το σχήμα). Οι Πληροφορίες Προϊόντος της οξαλιπλατίνης περιέχουν μία σειρά όρων που μπορεί να οδηγήσουν σε πτώση, όπως αναιμία, ζάλη, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, μυϊκή αδυναμία, οπτικές διαταραχές κλπ. Κατά συνέπεια, η ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης είναι πολύ πιθανή. Επιπλέον, ο πληθυσμός που εκτίθεται στην οξαλιπλατίνη, συχνά είναι μεγάλης ηλικίας και ευπαθής. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά τις πιθανές επιπλοκές και τους τραυματισμούς, συμπεριλαμβανομένων των πτώσεων, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή ή θνητότητα στους ηλικιωμένους. Συμπερασματικά, η πτώση θα πρέπει να προστεθεί στον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου με συχνότητα «συχνές».

Με βάση ενός αριθμού περιστατικών οισοφαγίτιδας μετά την κυκλοφορία, με στενή (1-10 ημέρες) χρονική σχέση με τη χορήγηση οξαλιπλατίνης, συμπεριλαμβανομένων 4 περιστατικών με βραχύ χρόνο έως την εμφάνιση για τα οποία δεν υπήρχε εναλλακτική εξήγηση, ο όρος «οισοφαγίτιδα» θα πρέπει να προστεθεί στον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου με συχνότητα «μη γνωστή».

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) 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) οξαλιπλατίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ 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 τα ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη και ο αιτών/οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)**

#### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

- Παράγραφος 4.8

Η(οι) παρακάτω ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Καρδιακές διαταραχές» με συχνότητα «μη γνωστές»: **Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμπεριλαμβανόμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίου αρτηριόσπασμου και στηθάγχης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξαλιπλατίνη σε συνδυασμό με 5-FU και bevacizumab.**

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών» με συχνότητα «συχνές»: **Πτώση**

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Διαταραχές του γαστρεντερικού» με συχνότητα «μη γνωστές»: **Οισοφαγίτιδα.**

#### **Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**

- Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

**Έμφραγμα μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή), στηθάγχη (πόνος ή δυσάρεστο αίσθημα στο στήθος)**

**Φλεγμονή του οισοφάγου (φλεγμονή της επιθηλιακής επικάλυψης του οισοφάγου – του σωλήνα ή του αγωγού που συνδέει το στόμα με το στομάχι – που προκαλεί πόνο και δυσκολία στην κατάποση).**

Θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα «συχνές»: **Πτώση.**

### **Παράρτημα III**

**Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

### Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|                                                                                                         |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:                                                                            | Συνεδρίαση της CMDh το Δεκέμβριο του 2018 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:             | 26 Ιανουαρίου 2019                        |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 27 Μαρτίου 2019                           |