

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) 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 :

Après une revue des cas depuis la mise sur le marché, des rapports publiés dans la littérature des déséquilibres observés en ce qui concerne l'ischémie myocardique et l'angine de poitrine entre les groupes de traitement des essais cliniques contenant ou non de l'oxaliplatine, les données probantes pondérées sont suffisantes pour appuyer un lien de causalité entre l'oxaliplatine et le syndrome coronarien aigu, y compris l'infarctus du myocarde et l'artériospasme coronaire. De même, les informations de sécurité de référence pour le composé à base de platine cisplatine comprennent la maladie de l'artère coronaire (MAC) comme terme indiqué. Cependant, les schémas approuvés du traitement d'association pour l'oxaliplatine incluent le 5-FU et le bévacizumab, qui sont également bien connus pour être associés à l'ischémie cardiaque et à l'infarctus du myocarde. En conclusion, le terme de syndrome coronarien aigu englobant l'infarctus du myocarde, l'artériospasme coronaire et l'angine de poitrine, doit être ajouté à la liste des réactions indésirables au médicament oxaliplatine à la fréquence « Fréquence indéterminée », en précisant que ces réactions ont été observées chez des patients traités par oxaliplatine en association avec du 5-FU ou du bévacizumab.

Un certain nombre de cas de chutes a été signalé chez les patients recevant de l'oxaliplatine, dont certains sont décrits comme étant liés à l'oxaliplatine. Dans les essais cliniques, l'événement de chute a été rapporté à la fréquence « Très fréquent » (jusqu'à 2 % selon le schéma posologique). Les informations sur le produit oxaliplatine contiennent un certain nombre d'affections pouvant conduire à une chute, telles que l'anémie, les étourdissements, la neuropathie périphérique sensitive, une faiblesse musculaire, des troubles visuels, etc. En conséquence, la causalité est hautement probable. En outre, la population exposée à l'oxaliplatine est souvent âgée et fragile. Une attention particulière doit être accordée aux complications et blessures potentielles, impliquant les chutes, qui pourraient conduire à une altération de la qualité de vie, à une affection pouvant engager le pronostic vital ou entraîner la mort chez les personnes âgées. En conclusion, la chute doit être ajoutée à la liste des réactions indésirables au médicament à la fréquence « Fréquent ».

Selon un certain nombre de cas d'œsophagite avec une étroite (1 - 10 jours) relation temporelle avec l'administration d'oxaliplatine depuis la mise sur le marché, notamment 4 cas avec un court délai d'apparition et aucune autre explication, le terme œsophagite doit être ajouté à la liste des réactions indésirables au médicament à la fréquence « Fréquence indéterminée ».

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 de l'oxaliplatine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'oxaliplatine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

La ou les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes « Affections cardiaques » à la fréquence « Fréquence indéterminée » : **Le syndrome coronarien aigu, y compris l'infarctus du myocarde et l'artériospasme coronaire et l'angine de poitrine chez les patients traités avec de l'oxaliplatine en association avec du 5-FU et du bévacizumab** ;

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » à la fréquence « Fréquent » : **Chute** ;

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de systèmes d'organes « Affections gastro-intestinales » à la fréquence « Fréquence indéterminée » : **Œsophagite**.

Notice

- Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés à la fréquence « Fréquence indéterminée » (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Infarctus du myocarde (crise cardiaque), angine de poitrine (douleur ou sensation d'inconfort dans la poitrine)

Inflammation de l'œsophage (inflammation de la muqueuse de l'œsophage - le tube qui relie la bouche à l'estomac- entraînant une douleur et des difficultés à avaler).

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée à la fréquence « Fréquence indéterminée » :

Chute.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de décembre 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	26 janvier 2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	27 mars 2019