

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za oksaliplatin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nakon pregleda slučajeva prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet, slučajeva iz literature i uočenih neravnoteža u kliničkim ispitivanjima vezano uz pojavu ishemije miokarda i angine pektoris između terapijskih skupina koje su sadržavale oksaliplatin i terapijskih skupina bez oksaliplatina, odvučeni kumulativni dokazi dovoljni su za podršku uzročne povezanosti između oksaliplatina i akutnog koronarnog sindroma, uključujući infarkt miokarda i spazam koronarne arterije. Slično tome, referentne sigurnosne informacije za cisplatin, kao lijek na bazi platine, uključuju tešku bolest koronarnih arterija (engl. *coronary artery disease*, CAD) kao nuspojavu. Međutim, odobreni režimi kombinirane terapije oksaliplatinom uključuju 5-fluorouracil i bevacizumab, za koje je također dobro poznata povezanost sa srčanom ishemijom i infarktom miokarda. Zaključno, akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda, spazam koronarne arterije i anginu pektoris, trebaju se dodati na popis nuspojava oksaliplatina s nepoznatom učestalošću, uz navod kako su uočeni u bolesnika liječenih oksaliplatinom u kombinaciji s 5-fluorouracilom ili bevacizumabom.

Određeni broj slučajeva pada prijavljen je u bolesnika koji su primali oksaliplatin, od kojih su neki opisani kao povezani s oksaliplatinom. U kliničkim ispitivanjima događaj pada prijavljen je s učestalošću vrlo često (do 2%, ovisno o režimu). Informacije o lijeku za oksaliplatin sadrže nekoliko nuspojava koje bi mogle dovesti do pada, primjerice anemiju, omaglicu, perifernu senzornu neuropatiju, mišićnu slabost, smetnje vida itd. Posljedično, uzročnost je vrlo vjerojatna. Štoviše, bolesnici u populaciji izloženoj oksaliplatinu često su stari i slabi. Posebnu pažnju treba posvetiti mogućim komplikacijama i ozljedama, uključujući padove, koje mogu dovesti do smanjenja kvalitete života, stanja opasnih po život ili smrtnosti u starijih osoba. Zaključno, pad se treba dodati na popis nuspojava, s učestalošću često.

Na temelju određenog broja slučajeva ezofagitisa prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet s uskom vremenskom povezanošću (1-10 dana) s primjenom oksaliplatina, uključujući 4 slučaja s kratkim vremenom do nastanka nuspojave i bez alternativnih objašnjenja, zaključeno je da pojam ezofagitis treba dodati na popis nuspojava, s učestalošću nepoznato.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za oksaliplatin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) oksaliplatin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže oksaliplatin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti unutar klasifikacije organskih sustava, pod „Srčani poremećaji“, s učestalošću „nepoznato“: **akutni koronarni sindrom, uključujući infarkt miokarda, spazam koronarne arterije te anginu pektoris, u bolesnika liječenih oksaliplatinom u kombinaciji s 5-fluorouracilom i bevacizumabom;**

Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti unutar klasifikacije organskih sustava, pod „Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije“, s učestalošću „često“: **pad;**

Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti unutar klasifikacije organskih sustava, pod „Poremećaji probavnog sustava“, s učestalošću „nepoznato“: **ezofagitis.**

Uputa o lijeku

- Moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti s učestalošću „nepoznato“ (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Infarkt miokarda (srčani udar), angina pektoris (bol ili nelagoda u prsnom košu)

Upala jednjaka (upala sluznice jednjaka – cijevi koja povezuje usta sa želucem – što dovodi do pojave boli i otežanog gutanja).

Sljedeću nuspojavu potrebno je uvrstiti s učestalošću „često“: **pad.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	26. siječnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	27. ožujka 2019.