

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per oxaliplatino, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In seguito ad una revisione di casi post-marketing, di segnalazioni di letteratura e di sbilanciamenti osservati nei casi di ischemia miocardica e di angina pectoris tra i bracci di trattamento contenenti o meno oxaliplatino negli studi clinici, l'evidenza cumulativa ponderata è sufficiente a supportare una associazione causale fra oxaliplatino e sindrome coronarica acuta, inclusi infarto del miocardio e arteriospasma coronarico. Similmente, l'informativa di sicurezza di riferimento del composto a base di platino cisplatino include, come evento previsto, la coronaropatia severa (CAD). Tuttavia, i regimi di terapia di combinazione approvati per oxaliplatino includono 5-FU e bevacizumab, anch'essi ben noti per essere associati a ischemia cardiaca e infarto del miocardio. In conclusione, i termini sindrome coronarica acuta incluso infarto del miocardio, arteriospasma coronarico e angina pectoris devono essere aggiunti all'elenco di reazioni avverse di oxaliplatino con frequenza non nota specificando che sono state osservate in pazienti trattati con oxaliplatino in combinazione con 5-FU o bevacizumab.

Sono stati riportati diversi casi di caduta in pazienti che ricevevano oxaliplatino, alcuni dei quali descritti come correlati a oxaliplatino. Negli studi clinici, l'evento caduta è stato riportato con una frequenza molto comune (fino al 2% a seconda del regime). Le informazioni sul prodotto di oxaliplatino contengono numerosi eventi che possono indurre a caduta, quali anemia, vertigini, neuropatia sensoriale periferica, debolezza muscolare, disturbi della vista, ecc. Di conseguenza, una causalità è molto probabile. Inoltre, la popolazione esposta a oxaliplatino è spesso anziana e spesso fragile. Particolare attenzione deve essere posta alle potenziali complicazioni e lesioni, implicate nella caduta, che possono portare ad una compromissione della qualità della vita, a condizioni che mettono in pericolo la vita, o ad esito fatale negli anziani. In conclusione, il termine caduta deve essere aggiunto all'elenco di reazioni avverse con frequenza comune.

In base a diversi casi post marketing di esofagite con una stretta (1-10 giorni) relazione temporale con la somministrazione di oxaliplatino, inclusi 4 casi con un breve tempo all'insorgenza e nessuna spiegazione alternativa, il termine esofagite deve essere aggiunto all'elenco di reazioni avverse con frequenza non nota.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su oxaliplatino il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente oxaliplatino sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti oxaliplatino fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato a
livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la classificazione per sistemi ed organi (SOC) Patologie cardiache con frequenza non nota: Sindrome coronarica **acuta, inclusi infarto del miocardio e arteriospasma coronarico e angina pectoris in pazienti trattati con oxaliplatino in combinazione con 5-FU e bevacizumab**;

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la SOC Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura con frequenza comune: **Caduta**;

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la SOC Patologie gastrointestinali con frequenza non nota: **Esofagite**.

Foglio illustrativo

- Possibili eventi avversi

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Infarto del miocardio (Attacco di cuore), angina pectoris (dolore o senso di malessere al petto)

Infiammazione dell'esofago (infiammazione del rivestimento dell'esofago – il tubo che collega la bocca allo stomaco – risultante in dolore e difficoltà a deglutire).

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza comune:

Caduta.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Dicembre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	26 Gennaio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27 Marzo 2019