

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) 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 oxaliplatine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Volgend op een review van postmarketinggevallen, literatuurrapporten en geobserveerde ongelijkheden van myocardiale ischemie en angina pectoris tussen de behandelarmen van klinische studies met of zonder oxaliplatine, is het gewogen cumulatieve bewijs voldoende om een oorzakelijk verband te ondersteunen tussen oxaliplatine en acuut coronair syndroom, inclusief myocardinfarct en coronair arteriospasme. Ernstige coronair ziekte is evenzo opgenomen in de referentie veiligheidsinformatie voor het platinabevattende component cisplatine. Echter, de goedgekeurde regimes van combinatietherapie voor oxaliplatine bevatten 5-FU en bevacizumab, welke tevens erg bekend zijn om de associatie met cardiale ischemie en myocardinfarct. Concluderend dient acuut coronair syndroom inclusief myocardinfarct, coronair arteriospasme en angina pectoris toegevoegd te worden aan de lijst van bijwerkingen voor oxaliplatine met frequentie 'niet bekend' inclusief specificatie dat deze zijn waargenomen in patiënten behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU of bevacizumab.

Een aantal gevallen van vallen zijn gerapporteerd in patiënten die oxaliplatine kregen, waarvan sommige beschreven zijn als gerelateerd aan oxaliplatine. In klinische studies is vallen gerapporteerd met frequentie 'zeer vaak' (tot 2%, afhankelijk van het regime). De productinformatie van oxaliplatine bevat een aantal bijwerkingen die kunnen leiden tot vallen, zoals anemie, duizeligheid, perifere sensorische neuropathie, spierzwakte, visuele stoornissen, etc. Als gevolg hiervan is de causaliteit zeer waarschijnlijk. Tevens is de populatie die blootgesteld wordt aan oxaliplatine vaak oud en kwetsbaar. Er moet zorgvuldige aandacht worden besteed aan de potentiële complicaties en verwondingen die gepaard gaan met vallen, welke tot een verminderde kwaliteit van leven, een levensbedreigende aandoening of fataliteit kunnen leiden bij ouderen. Concluderend dient vallen toegevoegd te worden aan de lijst van bijwerkingen met een frequentie 'vaak'.

Gebaseerd op een aantal postmarketinggevallen van oesophagitis met een nauwe (1-10 dagen) tijdsrelatie met toediening van oxaliplatine, inclusief 4 gevallen met een korte aanvangstijd en zonder alternatieve verklaring, dient oesophagitis toegevoegd te worden aan de lijst van bijwerkingen met frequentie 'niet bekend'.

De CMD(h) stemt in met de door het 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 oxaliplatine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) oxaliplatine bevat(ten) ongewijzigd blijft 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 oxaliplatine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

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 bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de Systeem/orgaanklasse 'hartaandoeningen' met frequentie 'niet bekend': **Acuut coronair syndroom, inclusief myocardinfarct en coronair arteriospasme en angina pectoris in patiënten behandeld met oxaliplatine in combinatie met 5-FU en bevacizumab;**

De volgende bijwerking dient toegevoegd te worden aan de Systeem/orgaanklasse 'Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties' met frequentie 'vaak': **Vallen;**

De volgende bijwerking dient toegevoegd te worden aan de Systeem/orgaanklasse 'Maagdarmselsaandoeningen' met frequentie 'niet bekend': **Oesophagitis.**

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

Bijsluiters voor de patiënt

- Mogelijke bijwerkingen

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

Myocardinfarct (hartaanval), angina pectoris (pijn of ongemakkelijk gevoel in de borst)

Slokdarmontsteking (ontsteking in de binnenzijde van de slokdarm – het gedeelte wat de mond verbindt met de maag – wat leidt tot pijn en moeilijkheden met slikken).

De volgende bijwerking dient toegevoegd te worden met frequentie vaak:

Vallen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)- aanbeveling:	December 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	26 januari 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 maart 2019