

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for oksaliplatin, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Etter en gjennomgang av tilfeller etter markedsføring, litteraturreporter og observerte ubalanser av myokardiskemi og angina pectoris mellom behandlingsarmer av kliniske studier som inneholder eller ikke inneholder oksaliplatin, er det vektete kumulative evidensgrunnlaget tilstrekkelig til å støtte en årsakssammenheng mellom oksaliplatin og akutt koronarsyndrom, inkludert hjerteinfarkt og koronararteriespasme. Tilsvarende er alvorlig koronararteriesykdom (CAD) oppført i referansesikkerhetsinformasjonen for den platinabaserte forbindelsen cisplatin. De godkjente regimene med kombinasjonsterapi for oksaliplatin inkluderer imidlertid 5-FU og bevacizumab, som også er kjent for å være forbundet med hjerteiskemi og hjerteinfarkt. Som konklusjon bør begrepet akutt koronarsyndrom, inkludert hjerteinfarkt, koronararteriespasme og angina pectoris, legges til listen av bivirkninger av oksaliplatin med ikke kjent frekvens, og angitt at disse er observert hos pasienter behandlet med oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU eller bevacizumab.

En rekke fall ble rapportert hos pasienter som fikk oksaliplatin, hvorav noen ble beskrevet som forbundet med oksaliplatin. I kliniske studier har fall blitt rapportert med en hyppighet på svært vanlig (opptil 2 % avhengig av behandling). Produktinformasjonen til oksaliplatin inneholder en rekke termer som kan føre til fall, for eksempel anemi, svimmelhet, perifer sensorisk nevropati, muskelsvakhet, synsforstyrrelser osv. Som følge av dette er det svært sannsynlig med en årsakssammenheng. Videre er populasjonen som behandles med oksaliplatin ofte eldre og ofte svake. Det bør tas hensyn til potensielle komplikasjoner og skader som involverer fall, noe som kan føre til nedsatt livskvalitet, livstruende tilstand eller dødelighet hos eldre. Som konklusjon bør fall legges til listen over bivirkninger med frekvensen vanlig.

Basert på en rekke tilfeller etter markedsføring av øsofagitt med et tett (1-10 dager) tidsrelatert forhold med oksaliplatinadministrasjon, inkludert 4 tilfeller med kort tid til oppstart og ingen alternativ forklaring, bør termen øsofagitt legges til listen over bivirkninger med ikke kjent frekvens.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for oksaliplatin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder oksaliplatin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder oksaliplatin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til under Hjertesykdommer med ikke kjent frekvens: **Akutt koronarsyndrom, inkludert hjerteinfarkt og koronararteriespasme og angina pectoris hos pasienter behandlet med oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU og bevacizumab;**

Følgende bivirkning skal legges til under Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer med frekvens vanlig: **Fall;**

Følgende bivirkning skal legges til under Gastrointestinale sykdommer med ikke kjent frekvens: **Øsofagitt.**

Pakningsvedlegg

- Mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger skal legges til med ikke kjent frekvens (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Hjerteinfarkt, smerter eller ubehagelig følelse i brystet (angina pectoris)

Spiserørsbetennelse (betennelse på innsiden av spiserøret - som kobler sammen munnen og magen - noe som fører til smerter og vansker med å svelge).

Følgende bivirkninger skal legges til med hyppighet vanlig:

Fall.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Desember 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	26/01/2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	27/03/2019