

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för oxaliplatin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Efter en översyn av fall som inkommit efter marknadsföring av produkten, samt litteraturreporter och observerade obalanser av myokardiell ischemi och angina pectoris mellan behandlingsarmarna i kliniska prövningar innehållande oxaliplatin eller inte, är det viktiga kumulativa beviset tillräckligt för att stödja en kausal association mellan oxaliplatin och akut koronarsyndrom, inklusive hjärtinfarkt och koronar arteriospasm. På liknande sätt innefattar referenssäkerhetsinformationen för den platinabaserade föreningen cisplatin svår kranskärslsjukdom (CAD) som en angiven term. De godkända regimerna för kombinationsbehandling för oxaliplatin innefattar emellertid 5-FU och bevacizumab, vilka också är kända för att vara associerade med hjärt-ischemi och hjärtinfarkt. Sammanfattningsvis bör termerna akut koronarsyndrom inklusive hjärtinfarkt, koronar arteriospasm och angina pectoris läggas till på oxaliplatinlistan av biverkningar med en okänd frekvens som anger att dessa har observerats hos patienter som behandlats med oxaliplatin i kombination med 5-FU eller bevacizumab.

Ett antal fall av fallolycka rapporterades hos patienter som fick oxaliplatin, av vilka några beskrivits som relaterade till oxaliplatin. I kliniska prövningar har biverkningen fallolycka rapporterats med en frekvens mycket vanlig (upp till 2% beroende på dosen). Produktinformationen för oxaliplatin innehåller ett antal termer som kan leda till fallolycka, såsom anemi, yrsel, perifer sensorisk neuropati, muskelsvaghet, synstörningar etc. Som en konsekvens är orsakssambandet mycket sannolikt. Dessutom är grupperna som är utsatta för oxaliplatin ofta gamla och ofta svaga. Noggrann uppmärksamhet bör ägnas åt de potentiella komplikationer och skador som involverar fallolycka, vilket kan leda till försämrad livskvalitet, livshotande tillstånd eller dödlighet hos äldre. Sammanfattningsvis bör fallolycka läggas till i listan över biverkningar med en vanlig frekvens.

Baserat på ett antal fall av esofagit som inkommit efter marknadsföring av produkten med nära (1-10 dagar) tidsrelaterat samband med oxaliplatinadministration, inklusive 4 fall med kort tid till inledande och ingen alternativ förklaring, bör termen esofagit läggas till i listan över biverkningar med okänd frekvens.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för oxaliplatin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller oxaliplatin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSURbedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller oxaliplatin för

närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar bör läggas till under SOC Hjärtat med ingen känd frekvens: **Akut koronarsyndrom, inklusive hjärtinfarkt och koronar arteriospasm och angina pectoris hos patienter som behandlats med oxaliplatin i kombination med 5-FU och bevacizumab.**

Följande biverkningar bör läggas till under SOC Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer med frekvensen vanliga: **Falloolycka;**

Följande biverkning bör läggas till under SOC Magtarmkanalen med ingen känd frekvens: **Esofagit.**

Bipacksedel

- Eventuella biverkningar

Följande biverkningar ska läggas till med en frekvens som är okänd (frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga data):

Hjärtinfarkt, kärlkramp (smärta eller obekväma känsla i bröstet)

Esofagit (inflammation i matstruben - röret som förbinder din mun med magen - vilket leder till smärta och svårigheter att svälja).

Följande biverkningar ska läggas till med en frekvens vanliga:

Falloolycka.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	26/01/2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27/03/2019