

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) oxaliplatinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Po přezkoumání případů z doby po uvedení přípravku na trh, hlášení z literatury a pozorovaných nepoměrně výskytu myokardiální ischemie a anginy pectoris mezi léčebnými rameny klinických studií s oxaliplatinou a bez ní, je vážený kumulativní důkaz dostatečný k podpoře kauzální souvislosti mezi oxaliplatinou a akutním koronárním syndromem zahrnujícím infarkt myokardu a koronární arteriospasmus. Stejně tak referenční bezpečnostní informace pro cisplatinu, tj. sloučeninu na bázi platiny, obsahují termín těžké onemocnění koronárních arterií (coronary artery disease, CAD). Schválené režimy kombinované léčby pro oxaliplatinu však zahrnují 5-FU a bevacizumab, u nichž je též dobře známá souvislost se srdeční ischemií a infarktem myokardu. Na základě toho mají být na seznam nežádoucích účinků oxaliplatinu s četností „není známo“ přidány termíny akutní koronární syndrom zahrnující infarkt myokardu, koronární arteriospasmus a anginu pectoris se specifikací, že tyto nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s 5-FU nebo bevacizumabem.

U pacientů léčených oxaliplatinou byla hlášena řada případů pádu, z nichž některé byly popisovány jako související s oxaliplatinou. V klinických studiích byly případy pádů hlášeny s četností „velmi časté“ (až 2 % v závislosti na režimu). Informace o přípravku obsahující oxaliplatinu uvádí řadu stavů, které mohou vést k pádu, jako je anémie, závrať, periferní senzorická neuropatie, svalová slabost, poruchy vidění apod. V důsledku toho je velmi pravděpodobná příčinná souvislost. Kromě toho populace exponovaná oxaliplatině zahrnuje často subjekty vyššího věku a často křehké subjekty. Možným komplikacím a zraněním zahrnujícím pády, které mohou vést ke zhoršení kvality života, k ohrožujícím stavům či u starších osob až k úmrtí, má být věnována důkladná pozornost. Na základě toho má být na seznam nežádoucích účinků s četností „časté“ přidán termín pád.

Na základě řady postmarketingových případů ezofagitidy s krátkým časovým rozmezím (1-10 dní) od podání oxaliplatinu, včetně 4 případů s krátkou dobou nástupu a bez alternativního vysvětlení, má být termín ezofagitida přidán na seznam nežádoucích účinků s četností „není známo“.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se oxaliplatinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících oxaliplatinu zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem oxaliplatinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)>**

### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů Srdeční poruchy s četností „není známo“:

**Akutní koronární syndrom zahrnující infarkt myokardu, koronární arteriospasmus a anginu pectoris u pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s 5-FU a bevacizumabem;**

Následující nežádoucí účinek má být přidán pod třídu orgánových systémů Poranění, otravy a procedurální komplikace s četností „časté“: **Pád;**

Následující nežádoucí účinek má být přidán pod třídu orgánových systémů Gastrointestinální poruchy s četností „není známo“: **Ezofagitida.**

### **Příbalová informace**

- Možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky mají být přidány s četností „není známo (z dostupných údajů nelze určit)“:

**Infarkt myokardu (srdeční příhoda), angina pectoris (bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi)**

**Zánět jícnu (zánět výstelky jícnu způsobující bolest a potíže s polykáním).**

Následující nežádoucí účinky mají být přidány s četností „časté“:

**Pád.**

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	26. ledna 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27. března 2019