

BILAG I

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for paclitaxel er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Neuropati er en kendt bivirkning (adverse drug reaction, ADR) ved brugen af paclitaxel. En gennemgang af data efter markedsføring afslørede, at neuropati kan være ved efter seponering af paclitaxel-behandlingen. Data fra offentliggjort litteratur og administrative kravsdatabaser bekræftede persistens af neuropati med paclitaxel eksponering ud over 12 måneder. På grundlag af de tilvejebragte data anbefales det at opdatere den aktuelle information om neuropati i produktresuméet ved at tilføje information vedrørende persistent neuropati efter seponering af paclitaxel.

På grundlag af en kumulativ gennemgang af data fra alle markedsføringstilladelser er paclitaxels kausale rolle i forbindelse med palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom i det mindste en rimelig mulighed. Fra tilfælde med palmar-plantar erytrodysesthesi-syndrom og symptomer modtaget af markedsføringstilladelsesindehaverne var der flere tilfælde med positiv *dechallenge* og med positiv *rechallenge*. Derudover er palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom associeret med paclitaxel-behandling blevet rapporteret fra kliniske forsøg og i offentliggjort litteratur. Produktresuméet for paclitaxel bør derfor opdateres med inklusion af palmar-plantar erytrodysesthesi-syndrom som en bivirkning i pkt. 4.8 under systemorganklassen Hud og subkutane væv. En frekvens på "ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)" betragtes som passende. Indlægssedlen bør opdateres tilsvarende.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for paclitaxel er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder paclitaxel, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen. CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Pkt. 4.8

Følgende sætning bør inkluderes som en fodnote til bivirkningen "neuropati" i tabellen over bivirkninger:

***Kan vare ved udover 6 måneder efter seponering af paclitaxel.**

Følgende sætning bør inkluderes i den tekst, der beskriver nervesystemet i pkt. 4.8:

Endvidere er det blevet påvist, at perifere neuropatier kan vare ved udover 6 måneder efter seponering af paclitaxel.

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med frekvensen "ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)":

"Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom"

***Som rapporteret i overvågningen af paclitaxel efter markedsføring**

Derudover skal den indledende sætning til tabellen over bivirkninger ændres, så den afspejler, at den omfatter bivirkninger fra erfaringer efter markedsføring, som relevant:

Tabel X angiver bivirkninger (...) observeret i (et) klinisk(e) studie(r) **og bivirkninger fra erfaring efter markedsføring. Sidstnævnte kan tilskrives paclitaxel uanset behandlingsregimet.**

Ændringer skal indføres i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Pkt. 4

[Den nuværende tekst kan variere fra produkt til produkt]

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Følelsesløshed, prikken eller svaghed i arme og ben (alle symptomer på perifer neuropati)*

***Kan vare ved udover 6 måneder efter ophør af paclitaxel.**

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- **rødme og hævelse af håndfladerne eller fodsålerne, som kan få huden til at skalle af.**