



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 September 2016
EMA/706621/2016
Human Medicines Evaluation Division

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance(s): paclitaxel

Procedure No.: PSUSA/00002264/201512



Annex I

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the
Marketing Authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for paclitaxel, the scientific conclusions are as follows:

Drug interaction regarding CYP 2C8 and 3A4:

With regards to the paclitaxel-clopidogrel potential interaction PRAC considered that there was a need to update section 4.5 of the SmPC taking into account information from the published literature identifying clopidogrel acyl- β -D-glucuronide as a potent time-dependent inhibitor of CYP2C8 and the first published case report of a clinically relevant interaction between clopidogrel and paclitaxel.

Disseminated intravascular coagulation (DIC):

Based on the review of DIC, PRAC concluded that considering the number of reports and the fact that the majority of the reported cases were secondary to infection (13 to pulmonary/cardiac infection and 35 to other infections including sepsis) and hepatic dysfunction (17 cases), the following phrase has been included in section 4.8 of the SmPC:

“Disseminated intravascular coagulation (DIC), often in association with sepsis or multiorgan failure, has been reported.”

Alopecia:

Based on a review of the clinical trial data and published literature regarding paclitaxel PRAC concluded that the information available on alopecia in the SmPC should be strengthened, by adding the following phrases to section 4.8 Undesirable effects:

“Alopecia was observed in 87% of patients and was abrupt in onset. Pronounced hair loss of $\geq 50\%$ is expected for the majority of patients who experience alopecia”.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for paclitaxel the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing paclitaxel is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing paclitaxel are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

**Amendments to the product information of the nationally authorised
medicinal product(s)**

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.5

A warning should be added as follows (or, for products that already have a text on drug interaction regarding CYP 2C8 and 3A4, the text should be replaced by the text as shown below):

The metabolism of paclitaxel is catalysed, in part, by cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4. Therefore, in the absence of a PK drug-drug interaction study, caution should be exercised when administering paclitaxel concomitantly with medicines known to inhibit either CYP2C8 or CYP3A4 (e.g. ketoconazole and other imidazole antifungals, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, and nelfinavir) because toxicity of paclitaxel may be increased due to higher paclitaxel exposure. Administering paclitaxel concomitantly with medicines known to induce either CYP2C8 or CYP3A4 (e.g. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) is not recommended because efficacy may be compromised because of lower paclitaxel exposures.

- Section 4.8

The following phrase should be included in section 4.8 of the SmPC:

Disseminated intravascular coagulation (DIC), often in association with sepsis or multi-organ failure, has been reported.

Also, the following phrases should be included in section 4.8 of the SmPC:

Alopecia: Alopecia was observed in 87 % of patients and was abrupt in onset. Pronounced hair loss of ≥50% is expected for the majority of patients who experience alopecia.

Package Leaflet

Section 2:

The following text should be added to section 2 of the PL under the subparagraph concerning the use of paclitaxel and other medicines, or, for products that already have a text on these drug interactions, the text should be replaced by the text as shown below (new text **underlined and in bold**):

Speak to your doctor when taking paclitaxel at the same time as any of the following:

- **medicines for treating infections (i.e. antibiotics such erythromycin, rifampicin, etc.; ask your doctor, nurse or pharmacist if you are unsure whether the medicine you are taking is an antibiotic), and including medicines for treating fungal infections (e.g. ketoconazole)**
- **medicines used to help you stabilize your mood also sometimes referred to as anti-depressants (e.g. fluoxetine)**
- **medicines used to treat seizures (epilepsy) (e.g. carbamazepine, phenytoin)**

- medicines used to help you lower blood lipid levels (e.g. gemfibrozil)
- medicine used for heartburn or stomach ulcers (e.g. cimetidine)
- medicines used to treat HIV and AIDS (e.g. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)
- a medicine called clopidogrel used to prevent blood clots.

Section 4:

The following phrases should be added to the PL of all paclitaxel containing products in section 4 (new text **underlined and in bold**):

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

Loss of hair **(the majority of cases of hair loss happened less than one month after starting paclitaxel. When it happens, hair loss is pronounced (over 50%) in the majority of patients).**

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

Disseminated intravascular coagulation, or "DIC," has been reported. This concerns a serious condition that makes people bleed too easily, get blood clots too easily, or both.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	September 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	19 October 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	18 December 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за паклитаксел, научните заключения са, както следва:

Лекарствено взаимодействие по отношение на CYP 2C8 и 3A4:

По отношение на потенциалното взаимодействие паклитаксел-клопидогрел, PRAC счита, че е необходимо да се актуализира точка 4.5 на КХП, като се вземат предвид публикуваните литературни данни, идентифициращи клопидогрел ацил- β -D-глюкуронид като мощен, зависещ от времето инхибитор на CYP2C8 и първото публикувано съобщение за случай на клинично значимо взаимодействие между клопидогрел и паклитаксел.

Дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC):

Въз основа на прегледа на данните за DIC, PRAC прави заключение, че предвид броя на съобщенията и факта, че повечето от съобщените случаи са в резултат на инфекции (13 на белодробна инфекция/инфекция на сърцето и 35 на други инфекции, включително сепсис) и чернодробна дисфункция (17 случая), следният текст се включва в точка 4.8 на КХП:

„Съобщава се за дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.“

Алоpecia:

Въз основа на преглед на данните от клинично проучване и публикуваните литературни данни относно паклитаксел, PRAC прави заключение, че наличната информация за алоpecia в КХП следва да се подсили чрез добавяне на следния текст в точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции:

„Алоpecia се наблюдава при 87% от пациентите и има внезапно начало. Изразен косопад ≥ 50 % се очаква при по-голяма част от пациентите, които получат алоpecia“.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за паклитаксел, CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) паклитаксел, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становището, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи паклитаксел, са понастоящем разрешени в ЕС или са предмет на бъдещи процедури за разрешаване в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Трябва да се добави следното предупреждение (или за продукти, които вече имат текст за лекарствени взаимодействия по отношение на CYP 2C8 и 3A4, текстът трябва да се замени с текста, както е показано по-долу):

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4. Следователно, в отсъствието на проучване за ФК взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, трябва да се внимава при съпътстваща употреба на паклитаксел с лекарства, известни като инхибитори на CYP3A4 или CYP2C8 (напр. кетоконазол и други имидазолови антимиотици, еритромицин, флуоксетин, гемифиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), тъй като токсичността на паклитаксел може да се повиши поради по-висока експозиция на паклитаксел. Съпътстващата употреба на паклитаксел с лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради понижената експозиция на паклитаксел от.

- Точка 4.8

Следният текст трябва да се включи в точка 4.8 на КХП:

Съобщава се за дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC), често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

Също така следният текст трябва се включи в точка 4.8 на КХП:

Алоpecia: Алоpecia се наблюдава при 87% от пациентите и има внезапно начало. Изразен косопад $\geq 50\%$ се очаква при по-голяма част от пациентите, които получават алоpecia.

Листовка

Точка 2:

Следният текст трябва да се добави в точка 2 от Листовката в раздела относно употребата на паклитаксел и други лекарства, или при продукти, които вече имат текст за тези лекарствени взаимодействия, текстът трябва да се замени с текста, както е показано по-долу (нов текст, подчертан и с удебелен шрифт):

Говорете с Вашия лекар, когато приемате паклитаксел едновременно с някое от следните лекарства:

- лекарства за лечение на инфекции (т.е. антибиотици като еритромицин, рифампицин и други; попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако не сте сигурни дали лекарството, което приемате, е антибиотик), включително лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол)
- лекарства, които се използват, за да Ви помогнат да стабилизирате настроението си, понякога наречени също антидепресанти (напр. флуоксетин)
- лекарства, използвани за лечение на гърчове (епилепсия) (напр. карбамазепин, фенитоин)
- лекарства, използвани, за да Ви помогнат да намалите нивата на липидите в кръвта (напр. гемфиброзил)
- лекарства, използвани срещу киселини в стомаха или стомашни язви (например циметидин)
- лекарства, използвани за лечение на ХИВ и СПИН (например ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир, ефавиренц, невирапин)
- лекарство, наречено клопидогрел, използвано за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци.

Точка 4:

Следният текст трябва да се добави в Листовката на всички продукти, съдържащи паклитаксел, в точка 4 (нов текст, подчертан и с удебелен шрифт):

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

Косопад (повечето случаи на косопад настъпват по-малко от месец след започване на приема на паклитаксел. Когато това се случи, при по-голяма част от пациентите косопадът е изразен (над 50%)).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Съобщава се за дисеминирана интраваскуларна коагулация или "DIC". Това е сериозно заболяване, което предизвиква твърде лесно кръвене, образуване на кръвни съсиреци или и двете.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември, 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	19 октомври 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	18 декември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro paklitaxel byly přijaty tyto vědecké závěry:

Lékové interakce s ohledem na CYP 2C8 a 3A4:

S ohledem na potenciální interakci paklitaxel-klopidogrel dospěl výbor PRAC ke stanovisku, že je potřeba aktualizovat bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) tak, aby byly začleněny informace publikované v literatuře, které identifikují klopidogrel acyl- β -D-glukuronid jako silný inhibitor CYP2C8 se závislostí na čase, a první publikovaná případová zpráva o klinicky významné interakci mezi klopidogrelem a paklitaxelem.

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC):

Na základě revize informací o DIC dospěl výbor PRAC k závěru, že vzhledem k počtu hlášení a skutečnosti, že většina hlášených případů představovala sekundární následky infekce (13 případů plicní/srdeční infekce a 35 jiných infekcí včetně sepse) a jaterní dysfunkce (17 případů), má být do bodu 4.8 SmPC doplněna následující fráze:

„Byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), která je často spojená se sepsí nebo multiorgánovým selháním.“

Alopecie:

Na základě revize údajů z klinických studií a publikované literatury o paklitaxelu dospěl výbor PRAC k závěru, že dostupné informace o alopecii v SmPC je třeba posílit přidáním následujících frází k bodu 4.8 Nežádoucí účinky:

„Alopecie byla pozorována u 87 % pacientů a její začátek byl náhlý. U většiny pacientů, u nichž se vyskytne alopecie, se předpokládá výrazná ztráta ≥ 50 % vlasů“.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se paklitaxelu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících paklitaxel 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 paklitaxelu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

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 ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Je třeba doplnit následující varování (nebo v případě přípravků, které již mají text o lékových interakcích souvisejících s CYP 2C8 a 3A4, je třeba tento text nahradit níže uvedeným textem):

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450. Proto se vzhledem k neexistenci farmakokinetických studií lékových interakcí doporučuje opatrnost při podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že inhibují CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), neboť toxicita paklitaxelu může být zvýšena vzhledem k vyšší expozici paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že jsou induktory buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) se nedoporučuje, protože účinnost paklitaxelu může být narušena při nižší expozici paklitaxelu.

- Bod 4.8

Do bodu 4.8 SmPC je třeba doplnit následující větu:

Byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), často spojená se sepsí nebo multiorgánovým selháním.

Do bodu 4.8 SmPC je třeba doplnit také následující věty:

Alopecie: Alopecie byla pozorována u 87 % pacientů a její začátek byl náhlý. U většiny pacientů, u nichž se vyskytne alopecie, se předpokládá výrazná ztráta ≥ 50 % vlasů.

Příbalová informace

Bod 2:

K bodu 2 příbalové informace do odstavce o používání paklitaxelu a dalších léků je třeba doplnit následující text, nebo v případě přípravků, které již mají text o těchto lékových interakcích, je třeba tento text nahradit níže uvedeným textem (nový text podtržený a tučně):

Porad'te se se svým lékařem, jestliže užíváte paklitaxel současně se kterýmkoli z následujících přípravků:

- **přípravky k léčbě infekcí (tj. antibiotika jako erythromycin, rifampicin, atd.; zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, pokud si nejste jistý(á), zda přípravek, který užíváte, je antibiotikum), a včetně přípravků k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol),**
- **léky, které pomáhají ustálit náladu, kterým se někdy říká antidepresiva (např. fluoxetin),**
- **přípravky užívané k léčbě záchvatů (epilepsie) (např. karbamazepin, fenytoin),**

- léky, které pomáhají snižovat hladiny tuků v krvi (např. gemfibrozil),
- léky užívané při pálení žáhy nebo žaludečních vředech (např. cimetidin),
- léky užívané k léčbě HIV a AIDS (např. ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin),
- přípravek nazvaný klopidoogrel, který se používá k předcházení vzniku krevních sraženin.

Bod 4:

Do příbalové informace všech přípravků obsahujících paklitaxel, do bodu 4, je třeba vložit následující věty (nový text **podtržený a tučně**):

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

Vypadávání vlasů (k většině případů vypadávání vlasů došlo za méně než jeden měsíc po zahájení užívání paklitaxelu. Pokud se to stane, je u většiny pacientů vypadávání vlasů výrazné (více než 50%)).

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

Byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulopatie neboli „DIC“. Jedná se o závažný stav, při kterém postižená osoba příliš snadno krvácí, příliš snadno se jí tvoří krevní sraženiny, případně obojí.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	19. října 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	18. prosince 2016

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, blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Lægemiddelinteraktion med hensyn CYP 2C8 og 3A4:

Med hensyn til den potentielle interaktion mellem paclitaxel og clopidogrel vurderede PRAC, at der var behov for at opdatere produktresuméets pkt. 4.5, så det tager højde for information fra den publicerede litteratur om påvisning af clopidogrelacyl- β -D-glukuronid som en potent tidsafhængig hæmmer af CYP2C8 og den første publicerede sagsrapport om en klinisk relevant interaktion mellem clopidogrel og paclitaxel.

Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC):

På grundlag af en gennemgang af forekomsten af DIC konkluderede PRAC, at hvis man tager højde for antal rapporter og det faktum, at de fleste rapporterede tilfælde var sekundære til infektion (13 til lunge-/hjerterinfektion og 35 til andre infektioner, herunder sepsis) og leverdysfunktion (17 tilfælde), bør følgende sætning tilføjes i produktresuméets pkt. 4.8:

“Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvigt, er blevet rapporteret.”

Alopeci:

På grundlag af en vurdering af data fra kliniske forsøg og den publicerede litteratur om paclitaxel konkluderede PRAC, at produktresuméets information om alopeci bør udvides ved at tilføje følgende tekst i pkt. 4.8 Bivirkninger:

“Alopeci blev observeret hos 87 % af patienterne og debuterede brat. Udtalt hårtab på ≥ 50 % er forventeligt hos de fleste patienter med alopeci”.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for paclitaxel er CMDh 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.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende paclitaxel allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

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

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

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Der bør tilføjes følgende advarsel (eller også, for produkter hvor der i forvejen er en beskrivelse af lægemiddelinteraktion med hensyn til CYP 2C8 og 3A4, bør teksten erstattes af nedenstående tekst):

Metaboliseringen af paclitaxel katalyseres delvist af cytokrom P450-isoenzymene CYP2C8 og CYP3A4. I fravær af et farmakokinetisk lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudie bør der derfor udvises forsigtighed ved brug af paclitaxel samtidig med lægemidler, der vides at hæmme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og andre imidazol-antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidin, ritonavir, saquinavir, indinavir og nelfinavir), da toksiciteten af paclitaxel måske øges som følge af en øget eksponering for paclitaxel. Brug af paclitaxel samtidig med lægemidler, der vides at inducere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, efavirenz, nevirapin), anbefales ikke, da effekten måske kan blive kompromitteret som følge af en reduceret eksponering for paclitaxel.

- Pkt. 4.8

Følgende tekst bør tilføjes i produktresuméets pkt. 4.8:

Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvigt, er blevet rapporteret.

Derudover skal følgende tekst tilføjes i produktresuméets pkt. 4.8:

Alopeci: Alopeci blev observeret hos 87 % af patienterne og debuterede brat. Udtalt hårtab på ≥ 50 % er forventeligt hos de fleste patienter med alopeci.

Indlægsseddel

Afsnit 2:

Følgende tekst bør tilføjes i indlægssedlens Afsnit 2 i det underafsnit, der omhandler brug af paclitaxel og anden medicin, eller også, for produkter hvor der i forvejen er en beskrivelse af disse lægemiddelinteraktioner, bør teksten erstattes af nedenstående tekst (ny tekst med understregning og fed skrift):

Fortæl lægen hvis du tager paclitaxel samtidig med et eller flere af følgende:

- **medicin til behandling af infektioner (dvs. midler mod mikroorganismer, som f.eks. erythromycin, rifampicin, m.m.; spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet hvis du er i tvivl om, hvorvidt den medicin, du tager, er et middel mod mikroorganismer), herunder midler mod svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol)**

- medicin til at gøre humøret mere stabilt (kaldes også midler mod depression), som f.eks. fluoxetin
- medicin mod krampeanfald (epilepsi) (f.eks. carbamazepin, phenytoin)
- medicin til at sænke blodets indhold af fedtstoffer (f.eks. gemfibrozil)
- medicin mod sure opstød/halsbrand eller mavesår (f.eks. cimetidin)
- medicin mod HIV og AIDS (f.eks. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- lægemidlet clopidogrel der bruges til at forebygge blodpropper.

Afsnit 4:

Følgende tekst bør tilføjes i Afsnit 4 i indlægssedlen for alle produkter, der indeholder paclitaxel (ny tekst med understregning og fed skrift):

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

Hårtab (de fleste tilfælde af hårtab forekom under en måned efter start på behandling med paclitaxel. Når det forekommer, er der tale om et udtalt hårtab (over 50 %) hos de fleste patienter).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Dissemineret intravaskulær koagulation, der forkortes "DIC", er blevet rapporteret. Dette er en alvorlig tilstand, hvor man nemmere får blødninger eller nemmere får blodpropper, men man kan også få begge dele.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	September 2016 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	19. oktober 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	18. december 2016

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der
Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Paclitaxel wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Medikamentenwechselwirkung hinsichtlich CYP 2C8 and 3A4:

Hinsichtlich der potenziellen Wechselwirkung zwischen Paclitaxel und Clopidogrel wurde im PRAC erwogen, dass es notwendig ist, Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu aktualisieren, und zwar unter Berücksichtigung der veröffentlichten Literatur, in der Clopidogrelacetyl- β -D-Glucuronid als potenter zeitabhängiger CYP2C8-Inhibitor identifiziert wird, sowie des ersten publizierten Fallberichts einer klinisch relevanten Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Paclitaxel.

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG):

Basierend auf der Prüfung der DIG folgte der PRAC, dass angesichts der Vielzahl der Berichte und der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der Fälle um die Folge einer Infektion (13 nach pulmonaler/kardialer Infektion und 35 nach anderen Infektionen einschließlich Sepsis) und hepatischer Dysfunktion (17 Fälle) handelte, die folgende Aussage in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollte:

„Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG), oft in Assoziation mit Sepsis oder Multiorganversagen, wurde berichtet.“

Alopezie:

Basierend auf einer Prüfung der klinischen Studiendaten und der publizierten Literatur bezüglich Paclitaxel folgte der PRAC, dass die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verfügbaren Informationen über Alopezie bestärkt werden sollten, indem die folgenden Aussagen zu Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ hinzugefügt werden:

„Alopezie wurde bei 87 % der Patienten beobachtet und trat rasch ein. Für die Mehrheit der Patienten, bei denen Alopezie auftritt, ist ein ausgeprägter Haarausfall von ≥ 50 % zu erwarten.“

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Paclitaxel der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Paclitaxel enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Paclitaxel enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Die folgende Warnung sollte hinzugefügt werden (oder bei Produkten, die bereits einen Text zur Medikamentenwechselwirkung hinsichtlich CYP 2C8 und 3A4 enthalten, sollte der Text durch den nachfolgenden Text ersetzt werden):

Der Metabolismus von Paclitaxel wird teilweise von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert. Deshalb ist bei Fehlen einer PK-Studie zur Medikamentenwechselwirkung Vorsicht geboten, wenn Paclitaxel gleichzeitig mit Medikamenten verabreicht wird, die bekanntermaßen entweder CYP2C8 oder CYP3A4 inhibieren (z. B. Ketoconazol und andere Imidazol-Antipilzmittel, Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Clopidogrel, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir), da die Toxizität von Paclitaxel aufgrund der stärkeren Paclitaxel-Exposition erhöht sein kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel mit Medikamenten, die bekanntermaßen CYP2C8 oder CYP3A4 induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz und Nevirapin), wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit wegen der schwächeren Paclitaxel-Exposition gestört sein kann.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Aussage sollte in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden:

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG), oft in Assoziation mit Sepsis oder Multiorganversagen, wurde berichtet.

Außerdem sollten die folgenden Aussagen in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden:

Alopezie: Alopezie wurde bei 87 % der Patienten beobachtet und trat rasch ein. Für die Mehrheit der Patienten, bei denen Alopezie auftritt, ist ein ausgeprägter Haarausfall von ≥ 50 % zu erwarten.

Packungsbeilage

Abschnitt 2:

Der folgende Text sollte Abschnitt 2 der Packungsbeilage unter dem Unterabschnitt über die Anwendung von Paclitaxel und anderen Medikamenten hinzugefügt werden, oder bei Produkten, die bereits einen Text zu diesen Medikamentenwechselwirkungen enthalten, sollte der Text durch den nachfolgenden Text ersetzt werden (neuer Text ist **unterstrichen und fett**):

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Paclitaxel zur selben Zeit wie die folgenden Präparate einnehmen:

- Medikamente zur Behandlung von Infektionen (d. h. Antibiotika wie Erythromycin, Rifampicin usw.; fragen Sie Ihren Arzt, die Pflegekraft oder einen Apotheker, wenn Sie nicht sicher sind, ob es sich bei dem Medikament, das Sie einnehmen, um ein Antibiotikum handelt), einschließlich Medikamenten zur Behandlung von Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol)
- Medikamente zur Stimmungsstabilisierung, die manchmal auch als Antidepressiva bezeichnet werden (z. B. Fluoxetin)
- Medikamente, die zur Behandlung von Krampfanfällen (Epilepsie) angewendet werden (z. B. Carbamazepin, Phenytoin)
- Medikamente, die zur Senkung Ihrer Blutfettwerte angewendet werden (z. B. Gemfibrozil)
- Medikamente, die bei Sodbrennen oder Magengeschwüren angewendet werden (z. B. Cimetidin)
- Medikamente, die zur Behandlung von HIV und AIDS angewendet werden (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Efavirenz, Nevirapin)
- ein Medikament namens Clopidogrel, das zur Verhinderung von Blutgerinnseln angewendet wird

Abschnitt 4:

Die folgenden Aussagen sollten der Packungsbeilage aller Paclitaxel-haltigen Produkte in Abschnitt 4 hinzugefügt werden (neuer Text ist unterstrichen und fett):

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

Haarausfall (die Mehrzahl der Fälle von Haarausfall trat weniger als einen Monat nach Beginn mit Paclitaxel ein; wenn es dazu kommt, ist der Haarausfall bei der Mehrheit der Patienten ausgeprägt (über 50 %)).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Disseminierte intravasale Gerinnung, oder „DIG“, wurde berichtet. Dies betrifft eine ernste Erkrankung, bei der Menschen zu leicht bluten, zu leicht Blutgerinnsel bilden oder beides.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	19. Oktober 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	18. Dezember 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την πακλιταξέλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αλληλεπίδραση φαρμάκου σχετικά με την CYP 2C8 και το 3A4:

Όσον αφορά την πιθανή αλληλεπίδραση της πακλιταξέλης-κλοπιδογρέλης, η PRAC θεώρησε ότι υπήρχε ανάγκη να ενημερωθεί η ενότητα 4.5 της SmPC λαμβάνοντας υπόψη πληροφορίες από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία καθορίζοντας το ακυλο-β-D-γλυκουρονίδιο της κλοπιδογρέλης ως ισχυρό χρονο-εξαρτώμενο αναστολέα του CYP2C8 και την πρώτη δημοσιευμένη περιπτώσιολογική αναφορά μιας κλινικά σχετικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην κλοπιδογρέλη και την πακλιταξέλη.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC):

Με βάση την επισκόπηση της DIC, η PRAC συμπέρανε ότι λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των αναφορών και το γεγονός ότι η πλειονότητα των αναφερθέντων περιστατικών ήταν δευτερεύοντα σε σχέση με τη λοίμωξη (13 με πνευμονική/καρδιακή λοίμωξη και 35 με άλλες λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της σήψης) και την ηπατική δυσλειτουργία (17 περιστατικά), στην ενότητα 4.8 της SmPC συμπεριλήφθηκε η παρακάτω φράση:

«Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) που σχετίζεται συχνά με τη σήψη ή με την πολυοργανική ανεπάρκεια.»

Αλωπεκία:

Με βάση την επισκόπηση των δεδομένων της κλινικής δοκιμής και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με την πακλιταξέλη, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες που διατίθενται για την αλωπεκία στην SmPC θα πρέπει να ενισχυθούν προσθέτοντας τις παρακάτω φράσεις στην ενότητα 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

«Η αλωπεκία παρατηρήθηκε στο 87% των ασθενών και ήταν απότομη κατά την εμφάνισή της. Η ανακοινωθείσα απώλεια μαλλιών $\geq 50\%$ αναμένεται για την πλειονότητα των ασθενών που βιώνουν αλωπεκία.»

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την πακλιταξέλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) πακλιταξέλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πακλιταξέλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκειται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Ενότητα 4.5

Μία προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής (ή, για προϊόντα που έχουν ήδη κείμενο σχετικά με την αλληλεπίδραση του φαρμάκου για το CYP 2C8 και το 3A4, το κείμενο θα πρέπει να αντικατασταθεί από το κείμενο όπως φαίνεται παρακάτω):

Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλύεται, εν μέρει, από τα ισοένζυμα CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Συνεπώς, απουσία μελέτης ΦΚ αλληλεπίδρασης φαρμάκου με φάρμακο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την χορήγηση πακλιταξέλης ταυτόχρονα με φάρμακα που είναι γνωστά για την αναστολή είτε του CYP2C8 είτε του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά με ιμιδαζόλη, ερυθρομυκίνη, φλουοξετίνη, γεμφιβροζίλη, κλοπιδογρέλη, σιμετιδίνη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ινδιναβίρη και νελφίναβίρη) επειδή η τοξικότητα της πακλιταξέλης μπορεί να αυξηθεί λόγω υψηλότερης έκθεσης σε πακλιταξέλη. Η συγχορήγηση πακλιταξέλης με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν είτε CYP2C8 είτε CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρμαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη) δεν συνιστάται επειδή μπορεί να υποβαθμιστεί η αποτελεσματικότητα λόγω χαμηλότερων εκθέσεων σε πακλιταξέλη.

- Παράγραφος 4.8

Η παρακάτω φράση θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην ενότητα 4.8 της SmPC:

Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) που σχετίζεται συχνά με τη σήψη ή με την πολυοργανική ανεπάρκεια.

Επίσης, οι παρακάτω φράσεις θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην ενότητα 4.8 της SmPC:

Αλωπεκία: Η αλωπεκία παρατηρήθηκε στο 87% των ασθενών και ήταν απότομη κατά την εμφάνισή της. Η ανακοινωθείσα απώλεια μαλλιών $\geq 50\%$ αναμένεται για την πλειονότητα των ασθενών που βιώνουν αλωπεκία.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Ενότητα 2:

Θα πρέπει να προστεθεί το παρακάτω κείμενο στην ενότητα 2 του PL στην υποπαραγράφο που αφορά την χρήση πακλιταξέλης και άλλων φαρμάκων ή για προϊόντα που έχουν ήδη κείμενο σχετικά με αυτές τις αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου, το κείμενο θα πρέπει να αντικατασταθεί από το κείμενο όπως φαίνεται παρακάτω (το νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα):

Πείτε το στον γιατρό σας όταν λαμβάνετε πακλιταξέλη ταυτόχρονα με τα παρακάτω:

- φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων (δηλ. αντιβιοτικά όπως ερυθρομυκίνη, ριφαμπικίνη κ.λπ., ρωτήστε τον γιατρό, νοσηλευτή ή φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιοι εάν το φάρμακο που λαμβάνετε είναι αντιβιοτικό) και φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιάσεων (π.χ. κετοконаζόλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να σταθεροποιήσετε τη διάθεσή σας και μερικές φορές αναφέρονται ως αντικαταθλιπτικά (π.χ. φλουοξετίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία κρίσεων (επιληψία) (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μπορέσετε να μειώσετε τα επίπεδα στα λιπίδια του αίματος (π.χ. γεμφιβροζίλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για καυσalgία ή στομαχικά έλκη (π.χ. σιμετιδίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV και του AIDS (π.χ. ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, εφাবιρένζη, νεβιραπίνη)
- ένα φάρμακο που λέγεται κλοπιδογρέλη το οποίο χρησιμοποιείται για την πρόληψη θρόμβων του αίματος.

Ενότητα 4:

Για όλα τα προϊόντα που περιέχουν πακλιταξέλη θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω φράσεις στο PL στην ενότητα 4 (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και σε έντονη γραφή):

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

Απώλεια μαλλιών (η πλειονότητα των περιστατικών απώλειας μαλλιών επήλθε μέσα σε λιγότερο από έναν μήνα αφού ξεκινήσουν την πακλιταξέλη. Όταν συμβεί, η απώλεια μαλλιών διαγιγνώσκεται (πάνω από το 50%) στην πλειονότητα των ασθενών).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ή DIC. Αφορά μία σοβαρή πάθηση που κάνει τους ανθρώπους να αιμορραγούν υπερβολικά εύκολα, να έχουν θρόμβους στο αίμα υπερβολικά εύκολα ή και τα δύο.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Σεπτέμβριος 2016 Συνεδρίαση της CMDh
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	19 Οκτωβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	18 Δεκεμβρίου 2016

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para paclitaxel, las conclusiones científicas son las siguientes:

Interacción farmacológica sobre el CYP 2C8 y 3A4:

Respecto a la posible interacción paclitaxel-clopidogrel, el PRAC consideró que era necesario actualizar la sección 4.5 de la Ficha técnica teniendo en cuenta que en la información publicada en la bibliografía se identifica el clopidogrel acil- β -D-glucuronido como un potente inhibidor tiempo-dependiente del CYP2C8 y el primer caso clínico publicado de una interacción clínica relevante entre el clopidogrel y el paclitaxel.

Coagulación intravascular diseminada (CID):

De acuerdo con la revisión de la CID, el PRAC concluyó que, teniendo en cuenta el número de casos y el hecho de que la mayoría de los casos notificados eran secundarios a infección (13 a infección pulmonar/cardíaca y 35 a otras infecciones, incluida la septicemia) y a disfunción hepática (17 casos), se ha incluido en la sección 4.8 de la FT la frase siguiente

“Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a septicemia o fallo multiorgánico.”

Alopecia:

De acuerdo con una revisión de datos de ensayos clínicos y la bibliografía publicada sobre el paclitaxel, el PRAC concluyó que se debe reforzar la información disponible sobre la alopecia en la Ficha técnica añadiéndolas frases siguientes en la sección 4.8 Reacciones adversas:

“Se observó alopecia en el 87 % de los pacientes, que fue de inicio repentino. Se prevé una pérdida de cabello pronunciada del ≥ 50 % en la mayoría de los pacientes que experimenten alopecia”.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para paclitaxel, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) paclitaxel no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen paclitaxel y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

Se debe añadir la siguiente advertencia (o, para los medicamentos que ya tengan texto sobre interacciones farmacológicas relativas al CYP 2C8 y 3A4, el texto deberá reemplazarse por el que figura a continuación):

El metabolismo del paclitaxel se cataliza, en parte, a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios de farmacocinética de interacciones farmacológicas, se debe actuar con precaución al administrar paclitaxel de manera concomitante con medicamentos que son inhibidores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antimicóticos imidazoles, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel podría aumentar debido a la mayor exposición al mismo. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que son inductores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) porque su eficacia podría verse comprometida debido a la menor exposición al paclitaxel.

- Sección 4.8

La frase siguiente se debe incluir en la sección 4.8 de la FT:

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a septicemia o fallo multiorgánico.

Además, las frases siguientes se deben incluir en la sección 4.8 de la FT:

Alopecia: Se observó alopecia en el 87 % de los pacientes, que fue de inicio repentino. Se prevé una pérdida de cabello pronunciada del ≥50 % en la mayoría de los pacientes que experimenten alopecia.

Prospecto

Sección 2:

El texto siguiente se debe añadir en la sección 2 del prospecto, bajo el subpárrafo sobre el uso de paclitaxel y otros medicamentos o en los medicamentos que ya tengan texto sobre estas interacciones farmacológicas, el texto se debe reemplazar por el que figura a continuación (texto nuevo subrayado y en negrita):

Consulte a su médico cuando tome paclitaxel al mismo tiempo que:

- **medicamentos para tratar infecciones (es decir, antibióticos como la eritromicina, rifampicina, etc.; pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico si no sabe con seguridad si el medicamento que está tomando es un antibiótico), incluidos los medicamentos para tratar infecciones por hongos (p. ej., ketoconazol)**
- **medicamentos que se usan para ayudarle a estabilizar el estado de ánimo, a veces llamados antidepresivos (p. ej., fluoxetina)**
- **medicamentos que se usan para tratar las convulsiones (epilepsia) (p. ej., carbamazepina, fenitoína)**
- **medicamentos que se usan para ayudarle a bajar los niveles de lípidos en sangre (p. ej., gemfibrozil)**
- **medicamentos que se usan para los ardores o úlceras de estómago (p. ej., cimetidina)**

- medicamentos que se usan para tratar el VIH o el SIDA (p. ej., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- un medicamento llamado clopidogrel usado para prevenir los coágulos de sangre.

Sección 4:

Las frases siguientes se deben añadir al prospecto de todos los medicamentos que contengan paclitaxel en la sección 4 (nuevo texto subrayado y en negrita):

Muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Pérdida de cabello (la mayoría de los casos de pérdida de cabello tuvieron lugar menos de un mes después del inicio del paclitaxel. Cuando sucede, es una pérdida de cabello pronunciada (superior al 50 %) en la mayoría de los pacientes).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada o “CID”. Se trata de una afección grave que provoca que se sangre con mayor facilidad , coágulos de sangre o ambas cosas.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	19/10/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	18/12/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja põhjused müügilubade tingimuste muutmiseks

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet paklitakseeli perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Ravimi koostoime seoses CYP 2C8 ja 3A4-ga

Seoses paklitakseeli ja klopidoogreeli vahelise potentsiaalse koostoimega otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 on vaja muuta, võttes arvesse avaldatud andmeid, mille kohaselt klopidoogreel atsüül-beeta-D-glükuroniid on tugevatoimeline ajast sõltuv CYP2C8 inhibiitor, ning klopidoogreeli ja paklitakseeli vahelise kliiniliselt olulise koostoime esimest avaldatud juhtumiaruannet.

Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK)

Dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni juhtude läbivaatamise tulemusena jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et võttes arvesse teadete arvu ja asjaolu, et enamik teatatud juhtudest tekkis sekundaarselt infektsioonile (13 kopsu/südame infektsiooni ja 35 muude infektsioonide, sealhulgas sepsise, tagajärjel) ja maksa talitlushäirele (17 juhtu), on ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 lisatud järgmine tekst:

„On esinenud dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni (DIK), sageli seoses sepsise või hulgielundipuudulikkusega.”

Alopeetsia

Lähtudes läbivaadatud kliiniliste uuringute andmetest ja avaldatud kirjandusest paklitakseeli kohta, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimi omaduste kokkuvõttes alopeetsia kohta esitatud teavet tuleb rõhutada, lisades lõiku 4.8 „Kõrvaltoimed“ järgmise teksti:

„Alopeetsiat täheldati 87%-l patsientidest ja see algas äkki. Enamikul patsientidest, kellel tekib alopeetsia, võib eeldada märgatavat juuksekadu $\geq 50\%$ ”.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Paklitakseeli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiskõlastusrühm arvamusel, et paklitakseeli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele paklitakseeli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka neid müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

Tuleb lisada järgmine hoiatus (või ravimite puhul, mille tooteteabes juba on tekst ravimite koostoime kohta seoses CYP 2C8 ja 3A4-ga, tuleb see tekst asendada alltoodud tekstiga):

Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad osaliselt tsütokroom P450 isoensüümid CYP2C8 ja CYP3A4. Seega tuleb farmakokineetilise ravimite koostoime uuringu puudumisel olla ettevaatlik paklitakseeli manustamisel samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt inhibibeerivad kas CYP2C8-t või CYP3A4 (nt ketokonasool ja teised seenevastased imidasoolid, erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, klopidoogreel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir ja nelfinaviir), sest paklitakseeli kontsentratsiooni tõustes võib paklitakseeli toksilisus suurened. Paklitakseeli samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C8-t või CYP3A4 (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin) ei ole soovitatav, sest paklitakseeli kontsentratsiooni vähenemine võib halvendada ravimi efektiivsust.

- Lõik 4.8

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb lisada järgmine tekst:

On esinenud dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni (DIK), sageli seoses sepsise või hulgielundipuudulikkusega.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb lisada ka järgmised fraasid:

Alopeetsia: alopeetsiat täheldati 87%-l patsientidest ja see algas äkki. Enamikul patsientidest, kellel tekib alopeetsia, võib eeldada märgatavat juuksekadu $\geq 50\%$.

B. Pakendi infoleht

Lõik 2:

Pakendi infolehe alapunkti paklitakseeli ja teiste ravimite kasutamise kohta tuleb lisada järgmine tekst, või ravimite puhul, mille ravimiteabes juba sisaldab tekst nende ravimite koostoimete kohta, tuleb see tekst asendada alltoodud tekstiga (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas):

Õelge arstile, kui kasutate samaaegselt paklitakseeliga ükskõik millist ravimit järgmistest:

- **infektsioonide ravimid (s.t antibiootikumid, näiteks erütromütsiin, rifampitsiin jt; kui te ei ole kindel, kas kasutatav ravim on antibiootikum, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga), sealhulgas seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool)**
- **ravimid, mis aitavad stabiliseerida teie meeleolu, mõnikord nimetatakse neid ka antidepressantideks (nt fluoksetiin)**
- **krambihoogude (epilepsia) ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin)**

- ravimid, mis aitavad vähendada vere lipiididesisaldust (nt gemfibrosiil)
- kõrvetiste või maohaavandite ravimid (nt tsimetidiin)
- HIV ja AIDS-i ravimid (nt ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir, nelfinaviir, efavirens, nevirapiin)
- klopidogreel, mis on verehüüvete tekkimist ennetav ravim.

Lõik 4:

Kõikide paklitakseeli sisaldavate ravimite pakendi infolehe lõiku 4 tuleb lisada järgmine tekst (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas):

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

Juuste väljalangemine (enamik juuste väljalangemise juhtumeid esines vähem kui ühe kuu möödumisel ravi alustamisest paklitakseeliga. Sel juhul on juuste väljalangemine enamikul patsientidest märgatav (üle 50%).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

On esinenud dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni (DIK). See on tõsine seisund, mille korral inimesel tekib kergemini verejookse, tekib liiga kergesti verevalumeid või esineb mõlemat.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	19. oktoober 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	18. detsember 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt paklitakselia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

CYP 2C8:aan ja 3A4:ään liittyvät lääkkeiden yhteisvaikutukset:

Liittyen paklitakselin ja klopidoogreelin mahdollisiin yhteisvaikutuksiin PRAC oli sitä mieltä, että valmisteyhteenvedon kohta 4.5 oli tarpeen päivittää huomioiden julkaistussa tutkimuskirjallisuudessa olevat tiedot, joissa asyyli-β-D-glukuronidin on havaittu olevan voimakas CYP2C8:n aikariippuvainen estäjä, sekä julkaistu tapausselostus kliinisesti oleellisesta klopidoogreelin ja paklitakselin välisestä yhteisvaikutuksesta.

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC):

Disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota koskevan katsauksen perusteella PRAC totesi, että huomioiden ilmoitusten lukumäärän ja sen tosiasian, että suurin osa ilmoitetuista tapauksista oli seurausta infektiosta (13 johtui keuhko-/sydäninfektiosta ja 35 muista infektiosta, mukaan lukien sepsis) ja maksan toimintahäiriöstä (17 tapaus), seuraava lause on sisällytetty valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8:

”Disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta (DIC) on ilmoitettu, usein liittyen sepsikseen tai monielinhäiriöön.”

Alopesia:

Kliinisten tutkimusten tietoja ja paklitakselistä julkaistua tutkimuskirjallisuutta koskevan katsauksen perusteella PRAC totesi, että valmisteyhteenvedon alopesiaa koskevia saatavilla olevia tietoja on vahvistettava lisäämällä seuraavat lauseet kohtaan 4.8. Haittavaikutukset:

”Alopesiaa havaittiin 87 %:lla potilaista, ja sen alkaminen oli äkillistä. Huomattava, vähintään 50 %:n hiustenlähtö on odotettavissa suurimmalla osalla potilaista, joille tulee alopesiaa”.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Paklitakselia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että paklitakselia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin paklitakselia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.5

Seuraava varoitus on lisättävä (tai niiden valmisteiden osalta, joiden valmisteyhteenvedossa on jo CYP 2C8:aa ja 3A4:ää koskevaa tekstiä lääkkeiden yhteisvaikutuksista, teksti on korvattava alla osoitetulla tavalla):

Sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2C8 ja CYP3A4 katalysoivat osittain paklitakselin metaboliaa. Tämän vuoksi, lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevan farmakokineettisen tutkimuksen puuttuessa, varovaisuutta on noudatettava annettaessa paklitakselia samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän joko CYP2C8- tai CYP3A4-entsyymiä (esim. ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet, erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, klopidogreeli, simetidiini, ritonaviiri, sakvinaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri), koska paklitakselin toksisuus saattaa lisääntyä suuresta paklitakseli-altistuksesta johtuen. Paklitakselin antamista samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan joko CYP2C8- tai CYP3A4-entsyymiä (esim. rifampisiini, karbamatsapiini, fenytoiini, efavirentsi, nevirapiini) ei suositella, koska teho saattaa heikentyä liittyvästä alhaisemmasta paklitakseli-altistuksesta johtuen.

- Kohta 4.8

Seuraava lause on sisällytettävä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8:

Disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta (DIC) on ilmoitettu, usein liittyen sepsikseen tai monielinhäiriöön.

Myös seuraavat lauseet on sisällytettävä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8:

Alopesia: Alopesiaa havaittiin 87 %:lla potilaista, ja sen alkaminen oli äkillistä. Huomattava, vähintään 50 %:n hiustenlähtö on odotettavissa suurimmalla osalla potilaista, joille tulee alopesiaa.

Pakkausseloste

Kohta 2:

Seuraava teksti on lisättävä pakkausselosteen kohtaan 2 alakappaleeseen, joka käsittelee paklitakselin ja muiden lääkkeiden käyttöä, tai niiden valmisteiden osalta, joiden pakkausselosteessa on jo tekstiä näistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista, teksti on korvattava alla osoitetulla tekstillä (uusi alleviivattu ja lihavoitu):

Keskustele lääkärin kanssa käyttäessäsi paklitakselia samanaikaisesti minkä tahansa seuraavien kanssa:

- **infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet (antibiootit kuten erytromysiini, rifampisiini jne.; kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko käyttämäsi lääke antibiootti) ja myös sieni-infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. ketokonatsoli)**

- mielialan tasaamiseen käytettävät lääkkeet, joista käytetään joskus myös nimitystä masennuslääkkeet (esim. fluoksetiini)
- kouristuskohtausten (epilepsian) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini)
- veren rasvapitoisuuden pienentämiseen käytettävät lääkkeet (esim. gemfibrotsiili)
- närästyksen tai mahahaavojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. simetidiini)
- HIV:n ja AIDS:in hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakvinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, efavirentsi, nevirapiini)
- klopidogreeli-niminen lääke, jota käytetään veritulppien estämiseen.

Kohta 4:

Seuraavat lauseet on lisättävä kaikkien paklitakselia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedon kohtaan 4 (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu):

Hyvin yleiset (voi esiintyä usemmalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

Hiustenlähtö (useimmissa tapauksissa hiustenlähtö tapahtui alle kuukauden kuluttua paksitakselihoidon aloittamisesta. Hiustenlähdon tapahtuessa se on huomattavaa (yli 50-prosentista) useimmilla potilailla).

Tuntematon (saatavilla olevat tiedot eivät riitä esiintymistiheyden arviointiin):

Disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta tai ”DIC:stä” on ilmoitettu. Siinä on kyse vakavasta tilasta, joka aiheuttaa henkilöille liian helposti verenvuotoa, liian helposti veritulppia, tai molempia.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	19.10.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	18.12.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR relatif concernant le paclitaxel, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Interaction médicamenteuse relative aux CYP 2C8 et 3A4 :

Compte tenu de l'interaction potentielle entre paclitaxel-clopidogrel, le PRAC a considéré qu'il fallait mettre à jour la section 4.5 du RCP en s'appuyant sur la documentation publiée qui identifie l'acyl-β-D-glucuronide du clopidogrel comme inhibiteur puissant dépendant du temps du CYP2C8 et le premier cas publié concernant une interaction cliniquement pertinente entre le clopidogrel et le paclitaxel.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

Sur la base de la revue des cas de CIVD, le PRAC a conclu qu'en considérant le nombre de cas et le fait que la majorité des cas rapportés étaient secondaires à une infection (13 cas à une infection pulmonaire/cardiaque et 35 cas à d'autres infections telles qu'une septicémie) et à un dysfonctionnement hépatique (17 cas), la phrase suivante a été incorporée à la section 4.8 du RCP :

« Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) a été rapportée, souvent en association à une septicémie ou une défaillance multiviscérale. »

Alopécie :

Sur la base de la revue des données des essais cliniques et de la littérature concernant le paclitaxel, le PRAC a conclu que les informations disponibles sur l'alopécie dans le RCP doivent être renforcées en ajoutant les phrases suivantes à la section 4.8 Effets indésirables :

« L'alopécie a été observée chez 87 % des patients et se manifestait de façon subite. Une perte de cheveux prononcée ≥ 50 % est attendue chez la majorité des patients présentant une alopécie ».

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au paclitaxel, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du paclitaxel demeure inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du paclitaxel sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.5

Un avertissement doit être ajouté comme suit (ou pour les produits comportant déjà un texte sur l'interaction médicamenteuse relative aux CYP 2C8 et 3A4, le texte doit être remplacé par le texte ci-dessous) :

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé en partie par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, en l'absence d'une étude pharmacocinétique d'interaction intermédicamenteuse, il convient d'être prudent lors de l'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inhibiteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, clopidogrel, cimétidine, ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir) car la toxicité du paclitaxel pourrait augmenter étant donné une exposition supérieure au paclitaxel. L'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, éfavirenz, névirapine) n'est pas recommandée car son efficacité risque d'être compromise en raison des plus faibles expositions au paclitaxel.

- Section 4.8

La phrase suivante doit être incorporée dans la section 4.8 du RCP :

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) a été rapportée, souvent en association avec une septicémie ou une défaillance multiviscérale.

La phrase suivante doit également être incorporée à la section 4.8 du RCP :

Alopécie : L'alopécie a été observée chez 87 % des patients et se manifestait de façon subite. Une perte de cheveux prononcée ≥ 50 % est attendue chez la majorité des patients présentant une alopécie.

Notice

Section 2 :

Le texte suivant doit être ajouté à la section 2 de la notice sous le sous-paragraphe relatif à l'utilisation du paclitaxel et d'autres médicaments, ou dans le cas des produits incorporant déjà un texte sur ces interactions médicamenteuses, le texte doit être remplacé par celui affiché ci-dessous (nouveau texte **souligné et en gras**) :

Interrogez votre médecin si vous prenez du paclitaxel en même temps que l'un des produits suivants :

- médicaments pour le traitement des infections (c.-à-d. antibiotiques tels que : érythromycine, rifampicine, etc. ; demandez à votre médecin, infirmière ou pharmacien de confirmer que vous prenez un antibiotique) et incluant les médicaments pour le traitement des infections fongiques (p. ex. kétoconazole)
- médicaments qui servent à stabiliser l'humeur et connus également en tant qu'anti-dépresseurs (p. ex. fluoxétine)
- médicaments utilisés pour le traitement des crises convulsives (épilepsie) (p. ex. carbamazépine, phénytoïne)
- médicaments utilisés pour faire baisser les taux de lipides dans le sang (p. ex. gemfibrozil)
- médicaments destinés aux brûlures d'estomac ou aux ulcères à l'estomac (p. ex. cimétidine)
- médicaments destinés au traitement du VIH et du SIDA (p. ex. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, éfavirenz, névirapine)
- un médicament appelé clopidogrel destiné à prévenir la formation des caillots.

Section 4 :

Les phrases suivantes doivent être ajoutées à la notice de tous les produits contenant du paclitaxel dans la section 4 (le nouveau texte est souligné et en gras) :

Très fréquent (susceptible d'affecter plus d'une [1] personne sur 10) :

Perte de cheveux (la majorité des cas de chutes de cheveux sont survenus moins d'un mois après le démarrage du paclitaxel. Quand elle se produit, cette perte de cheveux est prononcée [supérieure à 50 %] chez la majorité des patients).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Une coagulation intravasculaire disséminée, ou « CIVD », a été rapportée. Cette condition est liée à une maladie grave qui augmente la tendance aux saignements, ou à la coagulation du sang, ou aux deux.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	19 octobre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	18 décembre 2016

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za paklitaksel, znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcije s lijekovima koje se odnose na CYP 2C8 i 3A4:

U vezi potencijalnih interakcija između paklitaksela i klopidozola, PRAC smatra da je potrebno ažurirati dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka uzimajući u obzir podatke iz objavljene literature u kojoj je klopidozol acil-β-D-glukuronid prepoznat kao snažan vremenski ovisan inhibitor CYP2C8 i prvi objavljeni prikaz slučaja klinički relevantne interakcije između klopidozola i paklitaksela.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK):

Na temelju pregleda DIK-a, PRAC je zaključio da uzimajući u obzir broj izvještaja i činjenicu da se većina prijavljenih slučajeva javila sekundarno na infekciju (13 na plućne/srčane infekcije i 35 na ostale infekcije, uključujući sepsu) i jetrenu disfunkciju (17 slučajeva), sljedeća rečenica uključena je u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka:

„Prijavljena je pojava diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), često povezana sa sepsom ili višestrukim zatajenjem organa.“

Alopecija:

Na temelju procjene podataka o kliničkom ispitivanju i literature objavljene u vezi paklitaksela, PRAC je zaključio da se dostupni podaci o alopeciji u sažetku opisa svojstava lijeka trebaju dopuniti dodavanjem sljedeće rečenice u dio 4.8 Nuspojave:

„Alopecija je uočena u 87 % bolesnika i pojavila se naglo. Izraženi gubitak kose od ≥ 50 % očekuje se za većinu bolesnika kod kojih se pojavila alopecija“.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za paklitaksel, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) paklitaksel nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže paklitaksel, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje (ili za lijekove koji već sadrže tekst o interakciji lijekova u vezi s CYP 2C8 i 3A4, tekst je potrebno zamijeniti tekstom koji je naveden u nastavku):

Metabolizam paklitaksela je kataliziran, djelomično, izoenzimima CYP2C8 i CYP3A4 citokroma P450. Stoga je u nedostatku farmakokinetičkih ispitivanja interakcije lijekova potreban oprez kod istodobne primjene paklitaksela i lijekova za koje je poznato da inhibiraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. ketokonazol i drugi imidazolski antimikotici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) jer se toksičnost paklitaksela može povećati zbog veće izloženosti paklitakselu. Ne preporučuje se istodobna primjena paklitaksela s lijekovima za koje se zna da su induktori CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) jer može biti smanjena djelotvornost zbog niže izloženosti paklitakselu.

- Dio 4.8

U dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka potrebno je se unijeti sljedeću rečenicu:

Prijavljena je pojava diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), često povezana sa sepsom ili višestrukim zatajenjem organa.

Također, potrebno je uključiti sljedeće rečenice u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka:

Alopecija: Alopecija je uočena u 87 % bolesnika i pojavila se naglo. Izraženi gubitak kose od ≥ 50 % očekuje se za većinu bolesnika kod kojih se pojavila alopecija.

Uputa o lijeku

Dio 2:

U dijelu 2 upute o lijeku ispod dijela koji se odnosi na primjenu paklitaksela i drugih lijekova mora se dodati, ili za lijekove koji već sadrže tekst o tim interakcijama lijekova tekst je potrebno zamijeniti tekstom koji je izložen u nastavku (novi tekst je podcrtan i podebljan):

Obratite se liječniku ako uzimate paklitaksel u isto vrijeme kad i neki od sljedećih lijekova:

- **lijekove za liječenje infekcija (npr. antibiotike kao što su eritromicin, rifampicin, itd.; upitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako niste sigurni je li lijek koji uzimate antibiotik), uključujući lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol)**
- **lijekove koji pomažu stabilizirati vaše raspoloženje koji se ponekad nazivaju i antidepresivi (npr. fluoksetin)**
- **lijekove koji se koriste za liječenje napadaja (epilepsije) (npr. karbamazepin, fenitoin)**
- **lijekove koji pomažu smanjiti razine lipida u krvi (npr. gemfibrozil)**

- lijekove koji se koriste za žgaravicu ili čireve u želucu (npr. cimetidin)
- lijekove koji se koriste za liječenje HIV-a i AIDS-a (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- lijek koji se zove klopidoogrel, a koji se koristi za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka.

Dio 4:

Izmjene koje treba unijeti u dio 4 upute o lijeku za sve proizvode koji sadrže paklitaksel (novi tekst je **podcrtan i podebljan**):

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Gubitak kose (većina slučajeva gubitka kose dogodila se u manje od mjesec dana nakon početka uzimanja paklitaksela. Kad se pojavi, gubitak kose je izražen (preko 50 %) kod većine bolesnika).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Prijavljena je pojava diseminirane intravaskularne koagulacije ili „DIK“. To je teško stanje kod kojeg osobe lako krvare ili lako dobiju krvne ugruške, ili oboje.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh u rujnu 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	19. listopada 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	18. prosinca 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) a paklitaxelre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A CYP 2C8-ra és 3A4-re vonatkozó gyógyszerkölsönhatások:

A paklitaxel-klopidogrel esetleges kölcsönhatására tekintettel a PRAC úgy vélte, hogy az Alkalmazási előírás 4.5 pontjának módosítása szükséges, figyelembe véve a publikált szakirodalomból származó információkat, amelyek a klopidogrel acil-β-D-glükuronidot erős időfüggő CYP2C8 gátlóként azonosították, valamint az első közzétett esetjelentést a klopidogrel és paklitaxel közötti klinikailag releváns kölcsönhatásról.

Disszeminált intravascularis koagulatio (DIC):

A DIC áttekintése alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy figyelembe véve a számos jelentést és azt a tényt, hogy a jelentett esetek többségükben fertőzéshez (13 tüdő/szív fertőzéshez és 35 egyéb fertőzésekhez, beleértve a szepszist) és májműködési zavarhoz (17 eset) társultak, az Alkalmazási előírás 4.8 pontja a következő mondatral egészült ki:

"Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC), gyakran szepszissel vagy többszervi elégtelenséggel társulva."

Alopecia:

A paklitaxelre vonatkozó klinikai vizsgálati adatok és megjelent közlemények áttekintése alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az Alkalmazási előírásban az alopeciáról rendelkezésre álló információt a 4.8 Nemkívánatos hatások és mellékhatások pontban a következő mondatok hozzáadásával meg kell erősíteni:

"Alopecia jelentkezését a betegek 87%-ánál figyelték meg, és ez hirtelen alakult ki. Kifejezett, ≥50%-os hajhullás várható azon betegek többségénél, akiknél alopecia jelentkezik".

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A paklitaxelre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a paklitaxelt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, paklitaxelt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

A következő figyelmeztetést kell beiktatni (vagy az olyan termékek esetében, ahol már szerepel a CYP 2C8-ra és 3A4-re szöveg, ezt módosítani kell az alábbiakban látható szövegre):

A paklitaxel metabolizációját részben katalizálják a CYP2C8 és CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek. Ezért PK gyógyszerkölcsonhatás vizsgálat hiányában óvatosan kell eljárni a paklitaxel olyan gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazásakor, amelyekről ismert, hogy gátolják a CYP2C8-at vagy a CYP3A4-et (pl. ketokonazol és más imidazol gombaellenes szerek, eritromicin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, szakvinavir, indinavir és nelfinavir), mert a paklitaxel toxicitása a nagyobb paklitaxel-kitettség miatt megnövekedhet. A paklitaxel ismert CYP2C8 vagy CYP3A4 induktorokkal való egyidejű alkalmazása (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) nem ajánlott, mert a hatásosság csökkenhet alacsonyabb paklitaxel-kitettség miatt.

- 4.8. pont

Az Alkalmazási előírás 4.8 pontjába a következő mondatot kell beiktatni:

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC), gyakran szepszissel vagy többszervi elégtelenséggel társulva.

Az Alkalmazási előírás 4.8 pontjába a következő mondatot is be kell iktatni:

Alopecia (hajhullás): hajhullást a betegek 87%-ánál figyeltek meg, és ez hirtelen alakult ki. Kifejezett, ≥50%-os hajhullás várható azon betegek többségénél, akiknél alopecia jelentkezik.

Betegtájékoztató

2. pont:

A betegtájékoztató 2. pontjába a következő szöveget kell beiktatni a paklitaxel más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazására vonatkozó alpontba, vagy az olyan termékek esetében, ahol már szerepel a gyógyszerinterakciókra vonatkozó szöveg, azt fel kell váltani az alábbiakban látható szöveggel (új szöveg aláhúzott és félkövér):

Beszéljen orvosával, ha a paklitaxelt a következők bármelyikével egyidejűleg szedi:

- fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (azaz antibiotikumok, mint például eritromicin, rifampicin stb.; kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy a gyógyszerészét, ha nem biztos abban, hogy az Ön által szedett gyógyszer antibiotikum-e), beleértve a gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket (például ketokonazol),

- hangulatstabilizáló, időnként antidepresszánsoknak nevezett gyógyszerek (például fluoxetin),
- görcsrohamok (epilepszia) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin),
- a vér lipidszintjének csökkentését segítő gyógyszerek (például gemfibrozil),
- gyomorégésre vagy gyomorfekélyre alkalmazott gyógyszerek (pl. cimetidin),
- a HIV és AIDS kezelésére használt gyógyszerek (pl. ritonavir, szakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin),
- a vérrögzépződés megakadályozására alkalmazott klopidogrel nevű gyógyszer.

4. pont:

A következő mondatokat kell hozzáadni minden paklitaxelt tartalmazó termék betegtájékoztatójának 4. pontjához (új szöveg aláhúzott és félkövér):

Nagyon gyakori (10 közül több, mint 1 beteget érinthet):

Hajhullás (a legtöbb esetben a hajhullás a paklitaxel alkalmazás megkezdése után egy hónapon belül jelentkezett. Amikor ez történik, akkor a hajhullás kifejezett (több mint 50%-os) a betegek többségénél).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

Beszámoltak disszeminált intravaszkuláris koagulációról vagy „DIC”-ről. Ez egy olyan súlyos állapotra vonatkozik, amelytől az embereknél túl könnyen alakul ki vérzés, túl könnyen alakulnak ki vérrögök, vagy mindkettő előfordul.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016 szeptemberi CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. október 19.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. december 18.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir paklítaxel, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Milliverkun með tilliti til CYP 2C8 og 3A4:

Að því er varðar mögulega milliverkun paklítaxel-klópidógrel telur PRAC að þörf sé á að uppfæra kafla 4.5 í Samantekt á eiginleikum lyfsins með tilliti til upplýsinga í birtum greinum þar sem klópidógrel asýl-β-D-glúkuroníð er talinn öflugur tímaháður hemill á CYP2C8 og fyrstu birtu skýrslu um tilvik klínískt marktækrar milliverkunar milli klópidógrel og paklítaxel.

Blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation (DIC)):

Byggt á skoðun á DIC hefur PRAC komist að þeirri niðurstöðu að með tilliti til fjölda tilkynninga og að meirihluti tilkynntra atvika kom upp í kjölfar sýkingar (13 eftir sýkingu í lungum/hjarta og 35 eftir aðrar sýkingar, m.a. blóðsýkingu) og vanstarfsemi lifrar (17 tilvik), hefur eftirfarandi setningu verið bætt í kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfsins:

„Tilkynnt hefur verið um blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation (DIC)), oft í tengslum við blóðsýkingu eða fjölþætta líffærabíun.“

Hármissir:

Á grundvelli endurskoðunar gagna úr klínískum rannsóknum og útgefnu efni varðandi paklítaxel hefur PRAC komist að þeirri niðurstöðu að tiltækar upplýsingar um hármissi í Samantekt á eiginleikum lyfsins skuli styrktar með því að bæta eftirfarandi setningum við kafla 4.8 Aukaverkanir:

„Hármissir kom fram hjá 87% sjúklinga og hófst skyndilega. Gert er ráð fyrir miklum hármissi $\geq 50\%$ í meirihluta sjúklinga sem fá hármissi“.

CMDh er sammála vísindalegu niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir paklítaxel telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu sem inniheldur paklítaxel sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda paklítaxel og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.5

Bæta skal við eftirfarandi varúð (eða, í tilviki lyfja þar sem fyrir er texti um milliverkanir varðandi CYP 2C8 og 3A4, skal skipta textanum út fyrir eftirfarandi texta):

Cýtokrómi P450 ísóensín CYP2C8 og CYP3A4 eru að hluta til hvatar að umbroti paklítaxel. Þar sem ekki liggur fyrir lyfjahvarfarannsókn á lyfjamilliverkunum, skal því gæta varúðar þegar paklítaxel er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að hamli annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. ketókónazól og önnur imidazól sveppalyf, erýtrómycín, flúoxetín, gemfibrozíl, klópidógrél, cimetidín, ritonavír, saquinavír, indinavír og nelfinavír) vegna þess að eiturverkun paklítaxel getur verið meiri vegna aukinna paklítaxel útsetningar. Gjöf paklítaxel samhliða lyfjum sem vitað er að örvi annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenýtoín, efavírenz, nevirapín) er ekki ráðlögð vegna þess að verkun getur verið í hættu vegna minni paklítaxel útsetningar.

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi setningu í kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs:

Tilkynnt hefur verið um blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation (DIC)), oft í tengslum við blóðsýkingu eða fjölbætta líffærabilun.

Eftirfarandi setningum skal einnig bæta við í kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs:

Hármissir: Hármissir kom fram hjá 87% sjúklinga og hófst skyndilega. Gert er ráð fyrir miklum hármissi ≥50% í meirihluta sjúklinga sem fá hármissi.

Fylgiseðill

Kafli 2:

Bæta skal við eftirfarandi texta í kafla 2 í fylgiseðlinum í undirkafla um notkun paklítaxel og annarra lyfja, eða, fyrir lyf þar sem fyrir er texti um þessar lyfjamilliverkanir, skal skipta textanum út fyrir þann sem fram kemur hér fyrir neðan (nýr texti undirstrikaður og feitletraður):

Ráðfærðu þig við lækinn ef paklítaxel er notað samtímis einhverju af eftirtöldu:

- **lyfjum sem notuð eru við sýkingum (t.d. sýklalyf eins og erýtrómycín, rifampicín o.s.frv.; spurðu lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvort lyfið sem þú notar sé sýklalyf) og lyfjum sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketókónazól)**
- **lyfjum sem notuð eru til að stilla skap stundum einnig kölluð þunglyndislyf (t.d. flúoxetín)**
- **lyfjum sem notuð eru við flogum (flogaveiki) (t.d. karbamazepín, fenýtoín)**
- **lyfjum sem notuð eru til að hjálpa við að lækka blóðfitu (t.d. gemfibrozíl)**
- **lyfjum sem notuð eru við brjóstsviða eða magasárum (t.d. cimetidín)**

- lyfjum sem notuð eru við HIV-sýkingu og alnæmi (t.d. ritonavír, saquinavír, indinavír, nelfinavír, efavírenz, nevirapín)
- lyfi sem er kallað klópídogrel sem notað er til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Kafli 4:

Bæta skal eftirfarandi setningum á fylgiseðilinn með öllum lyfjum sem innihalda paklítaxel í kafla 4 (nýr texti undirstrikaður og feitletraður):

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Hármissir (í flestum tilvikum kom hármissir fram innan mánaðar frá því að byrjað var að nota paklítaxel. Þegar það gerist er hármissir mikill (meira en 50%) hjá meirihluta sjúklinga).

Tíðni ekki þekkt (tíðni er ekki hægt að meta út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Tilkynnt hefur verið um blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation eða „DIC“). Þetta er alvarlegt ástand þar sem fólki blæðir of auðveldlega, fær blóðtappa of auðveldlega eða hvort tveggja.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	September 2016 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	19. október 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	18. desember 2016

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del <Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> dei <Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (Periodic Safety Update Report, PSUR) per paclitaxel, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Interazione del farmaco relativa a CYP 2C8 e 3A4:

In riferimento alla possibile interazione paclitaxel-clopidogrel, il PRAC ha considerato che non ci fosse bisogno di aggiornare il paragrafo 4.5 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), considerando le informazioni della letteratura pubblicata che identificano clopidogrel acil- β -D-glucuronide come un potente inibitore tempo-dipendente di CYP2C8 e il primo caso clinico pubblicato di un'interazione clinicamente rilevante tra clopidogrel e paclitaxel.

Coagulazione intravascolare disseminata (CID):

In base alla revisione della CID, il PRAC ha concluso che, considerando il numero dei casi e il fatto che la maggior parte dei casi riportati era secondaria a infezione (13 rispetto a infezione polmonare/cardiaca e 35 ad altre infezioni, compresa la sepsi) e alla disfunzione epatica (17 casi), nel paragrafo 4.8 dell'RCP è stata aggiunta la seguente frase:

“È stata riportata coagulazione intravascolare disseminata (CID), spesso in associazione a sepsi o insufficienza multiorgano.”

Alopecia:

In base a una revisione dei dati di sperimentazioni cliniche e della letteratura relativa a paclitaxel, il PRAC ha concluso che le informazioni disponibili sull'alopecia riportate nell'RCP debbano essere rafforzate, aggiungendo le seguenti frasi al paragrafo 4.8 Effetti indesiderati:

“L'alopecia è stata osservata nell'87% dei pazienti ed è insorta improvvisamente. Per la maggior parte dei pazienti affetti da alopecia si prevede una notevole perdita di capelli $\geq 50\%$ ”.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su paclitaxel, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> paclitaxel sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti paclitaxel attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta un'avvertenza, secondo quanto riportato di seguito (oppure, per i prodotti che riportano già una dicitura sull'interazione del farmaco in relazione a CYP 2C8 e 3A4, il testo deve essere sostituito con quello riportato di seguito):

Il metabolismo di paclitaxel è catalizzato, in parte, dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450. Pertanto, in assenza di uno studio sulla farmacocinetica (pharmacokinetics, PK) dell'interazione farmaco-farmaco, è necessario prestare attenzione nel somministrare paclitaxel in associazione a medicinali noti per inibire CYP2C8 o CYP3A4 (ad es., ketoconazolo e altri antifungini imidazolici, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) dal momento che ci potrebbe essere un aumento della tossicità di paclitaxel dovuto a una maggiore esposizione a paclitaxel. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di paclitaxel con medicinali noti per la loro induzione di CYP2C8 o CYP3A4 (ad es., rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) poiché l'efficacia potrebbe essere compromessa per via della minore esposizione di paclitaxel.

- Paragrafo 4.8

La seguente frase deve essere aggiunta al paragrafo 4.8 dell'RCP:

È stata riportata coagulazione intravascolare disseminata (CID), spesso in associazione a sepsi o insufficienza multiorgano.

Inoltre, al paragrafo 4.8 dell'RCP devono essere aggiunte le seguenti frasi:

Alopecia: L'alopecia è stata osservata nell'87% dei pazienti ed è insorta improvvisamente. Per la maggior parte dei pazienti affetti da alopecia si prevede una notevole perdita di capelli ≥50%.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2:

Il seguente testo deve essere aggiunto al paragrafo 2 del foglio illustrativo nel sottoparagrafo relativo all'uso di paclitaxel e altri medicinali, oppure, per i prodotti che riportano già una dicitura su queste interazioni tra farmaci, il testo deve essere sostituito con quello riportato di seguito (testo nuovo sottolineato e in grassetto):

Si rivolga al Suo medico quando assume paclitaxel alla stessa ora in cui assume uno qualsiasi dei seguenti:

- **medicinali per curare le infezioni (ovvero, antibiotici come eritromicina, rifampicina, ecc.; si rivolga al Suo medico, infermiere o farmacista nel caso in cui non è sicuro/a se il farmaco**

che sta prendendo è un antibiotico), compresi medicinali per curare le infezioni fungine (ad es., ketoconazolo)

- medicinali utilizzati per aiutarLa a stabilizzare il Suo umore, talvolta denominati antidepressivi (ad es., fluoxetina)
- medicinali utilizzati per trattare le crisi convulsive (epilessia) (ad es., carbamazepina, fenitoina)
- medicinali utilizzati per aiutarLa ad abbassare i livelli di grassi nel sangue (ad es., gemfibrozil)
- medicinali utilizzati per il bruciore di stomaco o ulcere gastriche (ad es., cimetidina)
- medicinali utilizzati per curare HIV e AIDS (ad es., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- un medicinale chiamato clopidogrel utilizzato per prevenire la formazione di coaguli di sangue.

Paragrafo 4:

Le seguenti frasi devono essere aggiunte nel paragrafo 4 del foglio illustrativo di tutti i prodotti contenenti paclitaxel (testo nuovo sottolineato e in grassetto):

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

Perdita di capelli (la maggior parte dei casi di perdita di capelli si è verificata a distanza di meno di un mese dall'inizio del trattamento con paclitaxel. Quando ciò accade, la perdita di capelli è evidente [oltre il 50%] nella maggior parte dei pazienti).

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

È stata riportata coagulazione intravascolare disseminata o "CID". Si tratta di una condizione grave che rende le persone facilmente suscettibili a sanguinamenti, formazione di coaguli di sangue o entrambi.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh settembre 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	19 ottobre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	18 dicembre 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto paklitakselio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Vaistų sąveika dėl CYP 2C8 ir 3A4

Dėl galimos paklitakselio ir klopidoogrelis sąveikos PRAC nusprendė, kad reikia atnaujinti PCS 4.5 skyrių, atsižvelgiant į informaciją, išspausdintą literatūroje, nurodančią, kad klopidoogrelis acil-β-D-gliukuronidas yra stiprus nuo laiko priklausomas CYP2C8 inhibitorius, ir pirmą paskelbtą pranešimą apie kliniškai susijusią sąveiką tarp klopidoogrelis ir paklitakselio.

Diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIC)

Remdamasi DIC peržiūra, PRAC nusprendė, kad atsižvelgus į pranešimų skaičių ir faktą, kad dauguma praneštų atvejų buvo šalutinis poveikis dėl infekcijos (13 atvejų dėl plaučių ir (arba) širdies infekcijos bei 35 atvejai dėl kitų infekcijų, įskaitant sepsį) ir kepenų funkcijos sutrikimo (17 pranešimų), žemiau nurodyta informacija įtraukta į PCS 4.8 skyrių.

„Pranešta apie diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (DIC), dažnai susijusią su sepsiu arba poliorganiniu nepakankamumu.“

Alopecija

Remdamasi klinikinių tyrimų duomenų apžvalga ir paskelbta literatūra apie paklitakselį, PRAC nusprendė, kad PCS 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“ esanti informacija apie alopeciją turi būti papildyta:

„Alopecija pasireiškė 87 % pacientų ir pradžioje buvo staigi. Išreikštas plaukų slinkimas (50 % ir daugiau) yra tikėtinas daugumai pacientų, kuriems pasireiškia alopecija.“

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl paklitakselio, CMDh laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra paklitakselio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paklitakselio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Papildyti šiuo įspėjimu (arba preparatams, kurių charakteristikų santraukoje jau yra informacijos apie vaistų sąveiką dėl CYP 2C8 ir 3A4, šią informaciją reikia pakeisti kaip nurodyta žemiau):

Paklitakselio metabolizmą iš dalies katalizuoja citochromo P450 sistemos CYP2C8 ir CYP3A4 izofermentai. Todėl, nesant vaistų tarpusavio sąveikos farmakokinetikos tyrimų, reikia atsargiau skirti paklitakselį kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP2C8 arba CYP3A4 inhibitoriai (pvz.: ketokonazolas ir kiti imidazolo priešgrybeliniai preparatai, eritromicinas, fluoksetinas, gemfibrozilis, klopidoogrelis, cimetidinas, ritonaviras, sakvinaviras, indinaviras ir nelfinaviras), kadangi paklitakselio toksiškumas gali padidėti dėl didesnės paklitakselio ekspozicijos. Skirti paklitakselį kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra žinomi CYP2C8 arba CYP3A4 induktoriai (pvz.: rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas, efavirenzas, nevirapinas) nerekomenduojama, kadangi veiksmingumas gali sumažėti dėl mažesnės paklitakselio ekspozicijos.

- 4.8 skyrius

Ši informacija turi būti įtraukta į PCS 4.8 skyrių:

Pranešta apie diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (DIC), dažnai susijusią su sepsiu arba poliorganiniu nepakankamumu.

Be to, ši informacija turi būti įtraukta į PCS 4.8 skyrių:

Alopecija: alopecija pasireiškė 87 % pacientų ir pradžioje buvo staigi. Išreikštas plaukų slinkimas (50 % ir daugiau) yra tikėtinas daugumai pacientų, kuriems pasireiškia alopecija.

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Šis tekstas turi būti įtrauktas į PL 2 skyriaus paklitakselio ir kitų vaistų sąveikos poskyrio informaciją arba vaistams, kurių lapelyje jau yra informacijos apie šią vaistų sąveiką, informaciją reikia pakeisti, kaip nurodyta žemiau (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas).

Pasikalbėkite su gydytoju, jeigu vartojate paklitakselį kartu su bent vienu iš toliau nurodytu preparatu:

- **vaistai, skirti infekcijoms gydyti (t. y., antibiotikai, pvz., eritromicinas, rifampicinas ir kt.; jeigu abejojate, ar Jūsų vartojamas vaistas yra antibiotikas, paklauskite gydytojo, slaugytojos arba vaistininko), įskaitant vaistus, skirtus grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti (pvz., ketokonazolas);**
- **vaistai, vartojami nuotikais stabilizuoti, dar vadinami antidepresantais (pvz., fluoksetinas);**

- vaistai, vartojami priepuoliams (epilepsijai) gydyti (pvz., karbamazepinas, fenitoinas);
- vaistai, vartojami lipidų kiekiui kraujyje mažinti (pvz., gemfibrozilis);
- vaistai, vartojami rėmeniui arba skrandžio opoms gydyti (pvz., cimetidinas);
- vaistai, vartojami ŽIV ir AIDS gydyti (pvz., ritonaviras, sakvinaviras, indinaviras, nelfinaviras, efavirenzas, nevirapinas);
- vaistas, vadinamas klopidoireliu, skirtas apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

4 skyrius

Ši informacija turi būti įtraukta į PL 4 skyrių visiems preparatams, kurių sudėtyje yra paklitakselio (nauja informacija **pabraukta ir paryškinta**).

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Plaukų slinkimas **(daugeliu atvejų plaukų slinkimas pasireiškė praėjus mažiau nei mėnesiui nuo paklitakselio vartojimo pradžios. Jeigu plaukų slinkimas pasireiškia, daugumai pacientų jis būna išreikštas (daugiau kaip 50 %);**

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

Pranešta apie diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją arba „DIC“. Tai susiję su sunkia būkle, dėl kurios žmonės pernelyg lengvai kraujuoja, pernelyg lengvai atsiranda kraujo krešulių arba ir viena, ir kita.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2016 m. rugsėjo mėn. CMDh posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. spalio mėn. 19 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. gruodžio mėn. 18 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par paklitaksela periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Zāļu mijiedarbība saistībā ar CYP 2C8 un 3A4

Saistībā ar paklitaksela-klopidogrela iespējamo mijiedarbību PRAC uzskata, ka ir nepieciešams atjaunināt zāļu apraksta 4.5. apakšpunktu, ņemot vērā publicētajā literatūrā esošo informāciju, kur klopidogrela acil-β-D-glikuronīds identificēts kā spēcīgs, no laika atkarīgs CYP2C8 inhibitors, un pirmo publicēto gadījuma aprakstu par klīniski nozīmīgu klopidogrela un paklitaksela mijiedarbību.

Diseminēta intravazāla koagulācija (DIK)

Pamatojoties uz DIK pārskatu, PRAC secināja, ka, ņemot vērā vairākus ziņojumus un faktu, ka vairums ziņoto gadījumu bija sekundāri infekcijai (13 plaušu/sirds infekcijai un 35 citām infekcijām, tostarp sepsei) un aknu darbības traucējumiem (17 gadījumi), zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā iekļaujama šāda frāze:

"Ziņots par diseminētu intravazālu koagulāciju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju."

Alopēcija

Pamatojoties uz klīniskā pētījuma datu un publicētās literatūras pārskatu par paklitakselu, PRAC secināja, ka ir jāuzsver zāļu aprakstā pieejamā informācija par alopēciju, pievienojot 4.8. apakšpunktam "Nevēlamās blakusparādības" šādas frāzes:

"Alopēciju novēroja 87% pacientu un tā parādījās pēkšņi. Vairumam pacientu, kuriem rodas alopēcija, paredzama izteikta $\geq 50\%$ matu izkrišana".

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par paklitakselu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur paklitakselu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur paklitakselu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums (vai zālēm, kam jau ir teksts par zāļu mijiedarbību saistībā ar CYP 2C8 un 3A4, teksts jāaizvieto ar zemāk norādīto tekstu):

Paklitaksela metabolismu daļēji katalizē citohroma P450 izoenzīmi CYP2C8 un CYP3A4. Tādēļ zāļu savstarpējās mijiedarbības FK pētījumu trūkuma dēļ ir jāievēro piesardzība, ievadot paklitakselu vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās inhibē CYP2C8 vai CYP3A4 (piem., ketokonazols un citi imidazola pretsēnīšu līdzekļi, eritromicīns, fluoksetīns, gemfibrozils, klopīdogrels, cimetidīns, rītonavīrs, sakvinavīrs, indinavīrs un nelfinavīrs), jo paklitaksela toksicitāte var palielināties augstākas paklitaksela iedarbības dēļ. Paklitaksela lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inducē CYP2C8 vai CYP3A4 (piem., rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, efavirenzu, nevirapīnu), nav ieteicama, jo var pasliktināties tā efektivitāte zemākas paklitaksela iedarbības dēļ.

- 4.8. apakšpunkts

Zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā jāiekļauj šāda frāze:

Zinots par diseminētu intravazālu koagulāciju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

Zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā jāiekļauj arī šādas frāzes:

Alopēcija: alopēciju novēroja 87% pacientu un tā parādījās pēkšņi. Vairumam pacientu, kuriem rodas alopēcija, paredzama izteikta $\geq 50\%$ matu izkrišana.

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Lietošanas instrukcijas 2. punktā ir jāpievieno šāds teksts apakšparagrāfā par paklitaksela un citu zāļu lietošanu, vai zālēm, kam jau ir teksts par šo zāļu mijiedarbību, teksts jāaizvieto ar zemāk norādīto tekstu (jaunais teksts pasvītrots un treknrakstā):

Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat paklitakselu vienlaicīgi ar kādu no šādām zālēm:

- **zāles infekciju ārstēšanai (t.i., tādi antibiotiskie līdzekļi kā eritromicīns, rifampicīns u.c.; jautāriet savam ārstam, medmāsai vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts, vai zāles, jo Jūs lietojat ir antibiotiskie līdzekļi), tajā skaitā zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols);**
- **zāles, ko lieto, lai palīdzētu stabilizēt garastāvokli, dažreiz sauc arī par antidepresantiem (piem., fluoksetīns);**

- zāles, ko lieto krampju lēkmju (epilepsijas) ārstēšanai (piem., karbamazepīns, fenitoīns);
- zāles, ko lieto, lai palīdzētu pazemināt lipīdu līmeni asinīs (piem., gemfibrozils);
- zāles, ko lieto grēmām vai kuņģa čūlai (piem., cimetidīns);
- zāles, ko lieto HIV un AIDS ārstēšanai (piem., ritonavīrs, sahinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, efavirenzs, nevirapīns);
- zāles, ko sauc par klopidogrelu un ko lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos.

4. punkts

Lietošanas instrukcijas 4. punktā ir jāpievieno šādas frāzes visām zālēm, kas satur paklitakselu (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**):

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Matu izkrišana (**vairumā gadījumu matu izkrišana sākas mazāk kā mēnesi pēc paklitaksela lietošanas uzsākšanas. Ja tā notiek, matu izkrišana vairumam pacientu ir izteikta (vairāk kā 50%).**)

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Zinots par diseminētu intravazālu koagulāciju jeb "DIK". Tā attiecas uz nopietnu stāvokli, kā rezultātā cilvēkiem ļoti viegli sākas asiņošana, pārāk viegli veidojas asins recekļi, vai abi.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 29. oktobris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 18. decembris

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal paclitaxel, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Interazzjoni tal-medicina fir-rigward ta' CYP 2C8 u 3A4:

Fir-rigward tal-interazzjoni potenzjali bejn paclitaxel-clopidogrel, il-PRAC ikkunsidra li kien hemm bżonn li sezzjoni 4.5 tal-SmPC għandha bżonn tiġi aġġornata, meta wiehed jikkunsidra l-informazzjoni mil-letteratura ppubblikata li tidentifika clopidogrel acyl-β-D-glucuronide bħala inibitur potenti ta' CYP2C8 li jiddependi miż-żmien, u l-ewwel rapport ippubblikat ta' każ ta' interazzjoni klinikament rilevanti bejn clopidogrel u paclitaxel.

Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC, Disseminated intravascular coagulation):

Abbażi tar-revizjoni ta' DIC, il-PRAC ikkonkluda li meta wiehed jikkunsidra n-numru ta' rapporti u l-fatt li l-maġġoranza tal-każijiet irrapportati kienu sekondarji għal infezzjoni (13 ma' infezzjoni pulmonari/kardjika) u 35 ma' infezzjonijiet oħrajn li jinkludu sepsis) u disfunzjoni tal-fwied (17-il każ), il-frazi li ġejja giet inkluża f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC:

Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC), ta' spiss assoċjata ma' sepsis u insuffiċjenza ta' diversi organi, giet irrapportata.

Alopeċja:

Abbażi ta' revizjoni tad-dejta tal-prova klinika u letteratura ppubblikata dwar paclitaxel, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni disponibbli dwar l-alopeċja fl-SmPC għandha tissaħħaġ, billi jizjeddu l-frazzjiet li ġejjin ma' sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa:

“L-alopeċja giet osservata f'87% tal-pazjenti u l-bidu tagħha kien għal għarrieda. Telf ta' xagħar qawwi ta' ≥50% hu mistenni għall-maġġoranza tal-pazjenti li jkollhom l-alopeċja.”.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termeni tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal paclitaxel is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom paclitaxel mhuwix mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom paclitaxel huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.5

Twissija għandha tiżdied kif ġej (jew, għal prodotti li diġà għandhom test dwar l-interazzjoni tal-mediċina fir-rigward ta' CYP 2C8 u 3A4, it-test għandu jinbidel mit-test kif muri hawn taht):

Il-metaboliżmu ta' paclitaxel hu katalizzat, parzjalment, mill-isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4 ta' ċitokrom P450. Għalhekk, fin-nuqqas ta' studju dwar il-PK tal-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra, għandu jkun hemm kawtela meta paclitaxel jingħata fl-istess ġin ma' mediċini li huma magħrufa li jinibixxu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. ketoconazole u antifungali oħrajn ta' imidazole, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, u nelfinavir), għaliex it-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied minhabba l-esponiment oghla ta' paclitaxel. L-ghoti ta' paclitaxel fl-istess hin flimkien ma' mediċini li huma magħrufa li jinduċu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) mhuwiex rakkomandat, għax l-effikaċja tista' tiġi kompromessa minhabba esponimenti iktar baxxi ta' paclitaxel.

- Sezzjoni 4.8

Il-frazi li ġejja għandha tiġi inkluża f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC:

Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC), ta' spiss flimkien ma' sepsis jew insuffiċjenza ta' diversi organi, ġiet irrappurtata.

Ukoll, il-frazzjiet li ġejjin għandhom jiġu inklużi f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC:

Alopeċja: L-alopeċja ġiet osservata f'87% tal-pazjenti u l-bidu tagħha kien għal għarrieda. Telf ta' xagħar qawwi ta' $\geq 50\%$ hu mistenni għall-maġġoranza tal-pazjenti li jkollhom l-alopeċja.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2

It-test li ġej għandu jiżdied ma' sezzjoni 2 tal-PL taht is-sottoparagrafu li jikkonċerna l-użu ta' paclitaxel u mediċini oħrajn, jew, għal prodotti li diġà għandhom test dwar dawn l-interazzjonijiet tal-mediċina, it-test għandu jinbidel mit-test kif muri hawn taht (it-test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa):

Kellem lit-tabib tiegħek meta tkun qed tiehu paclitaxel fl-istess hin ma' kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

- **mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet (i.e. antibijotiċi bħal erythromycin, rifampicin, eċċ.; staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jew ma tkunx ċert jekk il-mediċina li qed tiehu hijiex antibijotiku), u dawn jinkludu mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketaconazole)**

- medicini li jintużaw biex jghinuk tistabbilizza l-burdata tieghek, li xi kultant jissejhu wkoll antidepressanti (eż. fluoxetine)
- medicini li jintużaw għall-kura ta' aċċessjonijiet (epilessija) (eż. carbamazepine, phenytoin)
- medicini li jintużaw biex jghinuk tbaxxi l-livelli ta' lipidi fid-demm (eż. gemfibrozil)
- medicina li jintużaw għal qrusa fl-istonku jew ulċeri fl-istonku (eż. cimetidine)
- medicini li jintużaw għall-kura tal-HIV u l-AIDS (eż. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)
- medicina msejha clopidogrel li tintużat biex tipprevjeni emboli tad-demm.

Sezzjoni 4

Il-frażijiet li ġejjin għandhom jiżdiedu mal-PL ta' paclitaxel tal-prodotti kollha li jkun fihom paclitaxel f'sezzjoni 4 (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa):

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

Telf ta' xagħar (il-maġġoranza ta' każijiet ta' telf ta' xagħar sehhew inqas minn xahar wara li nbeda paclitaxel. Meta dan isehh, it-telf ta' xagħar ikun qawwi (iktar minn 50%) fil-maġġoranza tal-pazjenti).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, jew "DIC," ġiet irrappurtata. Din tikkonċerna kundizzjoni serja li għieghel lin-nies ikollhom hruġ ta' demm b'mod faċli wisq, ikollhom emboli tad-demm b'mod faċli wisq, jew it-tnejn.

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	19 ta' Ottubru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	18 ta' Diċembru 2016

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) voor paclitaxel, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Geneesmiddeleninteracties met CYP 2C8 en 3A4:

Wat betreft de mogelijke interactie tussen paclitaxel en clopidogrel is het PRAC van mening dat rubriek 4.5 van de SPC moet worden bijgewerkt om rekening te houden met de informatie uit gepubliceerde literatuur die clopidogrel acyl- β -D-glucuronide identificeert als een sterke tijdsafhankelijke remmer van CYP2C8 en het eerste gepubliceerde case report van een klinisch belangrijke interactie tussen clopidogrel en paclitaxel.

Diffuse intravasale stolling (DIS):

Op basis van de beoordeling van DIS heeft het PRAC geconcludeerd dat gezien het aantal rapporten en het feit dat de meerderheid van de gerapporteerde gevallen secundair zijn aan infectie (13 aan long-/hartinfectie en 35 aan andere infecties met uitzondering van sepsis) en leverfunctiestoornissen (17 gevallen), de volgende zin is opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC:

“Diffuse intravasale stolling (DIS), vaak gepaard gaande met sepsis of multi-orgaanfalen, is gemeld.”

Alopecie:

Op basis van een beoordeling van de klinisch onderzoeksgegevens en gepubliceerde literatuur inzake paclitaxel heeft het PRAC geconcludeerd dat de informatie in de SPC over alopecie moet worden versterkt door de volgende zinnen aan rubriek 4.8 Bijwerkingen toe te voegen:

“Alopecie werd waargenomen bij 87% van de patiënten en begon plotseling. Er wordt duidelijke haaruitval van $\geq 50\%$ verwacht bij de meeste patiënten die alopecie ervaren”.

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 paclitaxel is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) paclitaxel 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 paclitaxel bevatten, op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

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 productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Er dient als volgt een waarschuwing te worden toegevoegd (of, bij producten die reeds een tekst over geneesmiddelinteracties inzake CYP 2C8 en 3A4 hebben, dient de tekst te worden vervangen door onderstaande tekst):

Het metabolisme van paclitaxel wordt (gedeeltelijk) gekatalyseerd door cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4. In afwezigheid van een PK-onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer paclitaxel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. ketoconazol en andere imidazool antifungusmiddelen, erythromycine, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir) omdat toxiciteit van paclitaxel kan toenemen als gevolg van verhoogde blootstelling aan paclitaxel. Gelijktijdig toedienen van paclitaxel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine) wordt niet geadviseerd omdat de werkzaamheid kan worden aangetast door lagere blootstelling aan paclitaxel.

- Rubriek 4.8

De volgende zin moet worden opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC:

Diffuse intravasale stolling (DIS), vaak gepaard gaande met sepsis of multi-orgaanfalen, is gemeld.

De volgende zinnen moeten ook worden opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC:

Alopecie: Alopecie werd waargenomen bij 87% van de patiënten en begon plotseling. Er wordt duidelijke haaruitval van $\geq 50\%$ verwacht bij de meeste patiënten die alopecie ervaren.

Bijsluiter

Rubriek 2:

De volgende tekst dient te worden toegevoegd aan rubriek 2 van de bijsluiter onder de subparagraaf met betrekking tot het gebruik van paclitaxel en andere geneesmiddelen, of, bij producten die reeds een tekst over deze geneesmiddelinteracties hebben, dient de tekst te worden vervangen door onderstaande tekst (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**):

Spreek met uw arts als u paclitaxel tegelijk met één of meer van de volgende middelen neemt:

- **geneesmiddelen voor het behandelen van infecties (bijv. antibiotica zoals erythromycine, rifampicine, enz.; vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker als u twijfelt of het geneesmiddel dat u neemt een antibioticum is), en ook geneesmiddelen voor het behandelen van schimmelinfecties (bijv. ketoconazol)**

- geneesmiddelen die worden gebruikt om uw stemming te stabiliseren; deze worden soms ook antidepressiva genoemd (bijv. fluoxetine)
- geneesmiddelen die worden gebruikt om aanvallen (epilepsie) te behandelen (bijv. carbamazepine, fenytoïne)
- geneesmiddelen die worden gebruikt om de lipidenpiegel in uw bloed te verlagen (bijv. gemfibrozil)
- geneesmiddelen die worden gebruikt bij maagzuur of maagzweren (bijv. cimetidine)
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van hiv en aids (bijv. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)
- een geneesmiddel dat clopidogrel heet en gebruikt wordt om bloedstolsels te voorkomen.

Rubriek 4:

De volgende zinnen dienen te worden toegevoegd aan rubriek 4 van de bijsluiter van alle producten die paclitaxel bevatten (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt):

Zeer vaak (kan meer dan 1 persoon op 10 treffen):

Haaruitval (de meeste gevallen van haaruitval vonden plaats minder dan 1 maand na de start van paclitaxel. Als het gebeurt is de haaruitval duidelijk (meer dan 50%) bij de meerderheid van de patiënten).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Diffuse intravasale stolling, of "DIS", werd gerapporteerd. Hierbij gaat het om een ernstige aandoening waarbij personen te gemakkelijk bloeden, te gemakkelijk bloedstolsels krijgen, of beide.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september 2016 bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	19 oktober 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	18 december 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for paklitaksel, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Legemiddelinteraksjon for CYP 2C8 og 3A4:

Med hensyn til den potensielle interaksjonen paklitaksel-klopidogrel, vurderte PRAC at det var et behov for å oppdatere pkt. 4.5 i preparatomtalen for å ta hensyn til informasjon fra publisert litteratur som identifiserer klopidogrel acyl-β-D-glukuronid som en potent tidsavhengig hemmer av CYP2C8 og den første publiserte rapporten om en klinisk relevant interaksjon mellom klopidogrel og paklitaksel.

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK):

Basert på gjennomgang av DIK, konkluderte PRAC at med tanke på antall rapporter og det faktum at de fleste av de rapporterte tilfellene var sekundære til infeksjon (13 til lunge-/hjerterinfeksjon og 35 for andre infeksjoner, inkludert sepsis) og nedsatt leverfunksjon (17 tilfeller), har følgende setning blitt inkludert i pkt. 4.8 i preparatomtalen:

“Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK), ofte i forbindelse med sepsis og multiorgansvik, har blitt rapportert”.

Alopesi:

Basert på en gjennomgang av data fra kliniske studier og utgitt litteratur om paklitaksel, konkluderte PRAC med at den informasjonen som er tilgjengelig om alopesi i preparatomtalen bør styrkes, ved tillegg av følgende setninger til pkt. 4.8 Bivirkninger:

“Alopesi ble observert hos 87 % av pasientene og var brå i starten. Betydelig håravfall på ≥ 50 % er forventet for de fleste pasienter med alopesi”.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder paklitaksel er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente 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. 4.5

En advarsel som følger bør inkluderes (eller, for produkter som allerede har en tekst om legemiddelinteraksjon om CYP 2C8 og 3A4, bør den teksten erstattes av teksten som vist nedenfor):

Metabolismen av paklitaksel katalyseres, delvis av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 og CYP3A4. I fravær av en PK legemiddelinteraksjonsstudie, bør det derfor utvises forsiktighet ved administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å hemme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketokonazol og andre imidazoltypen soppmidler, erytromycin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakinavir, indinavir og nelfinavir) fordi toksisitet av paklitaksel kan økes som følge av høyere eksponering av paklitaksel. Administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å inducere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) anbefales ikke fordi effekten kan bli svekket på grunn av lavere eksponering av paklitaksel.

- pkt. 4.8

Følgende setning bør inkluderes i 4.8 i preparatomtalen:

Det har blitt rapportert disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt.

De følgende setningene bør også inkluderes i pkt. 4.8 av preparatomtalen:

Alopesi: Alopesi ble observert hos 87 % av pasientene og hadde en brå oppstart. Det forventes betydelig håravfall på ≥ 50 % for de fleste pasienter som opplever alopesi.

Pakningsvedlegg

avsnitt 2:

Følgende tekst bør tilføyes i avsnitt 2 i pakningsvedlegg under leddet om bruk av paklitaksel og andre legemidler, eller for produkter som allerede har en tekst om disse legemiddelinteraksjonene bør teksten erstattes av den teksten som er vist nedenfor (ny tekst **understreket og i fet skrift**):

Rådfør deg med lege dersom du får paklitaksel samtidig som du bruker noen av de følgende:

- **legemidler for å behandle infeksjoner (dvs. antibiotika som erytromycin, rifampicin, osv. Spør lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker på om det legemidlet du tar er et antibiotikum), og med legemidler for å behandle soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol)**
- **legemidler som brukes mot depresjon, enkelte ganger også referert til som antidepressiva (f.eks. fluoksetin)**

- legemidler som brukes til behandling av krampeanfall (epilepsi) (f.eks. karbamazepin, fenytoin)
- legemidler som brukes for å hjelpe deg med å redusere blodlipidnivået (f.eks. gemfibrozil)
- legemidler som brukes for halsbrann eller magesår (f.eks. cimetidin)
- legemidler som brukes til behandling av HIV og AIDS (f.eks. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- et legemiddel som brukes for å forhindre blodpropp som heter klopido­grel.

avsnitt 4:

Følgende setninger bør legges til i pakningsvedlegget på alle paklitakselholdige produkter i avsnitt 4 (ny tekst understreket og i fet skrift):

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

Håravfall (de fleste tilfellene av håravfall skjedde mindre enn en måned etter oppstart av behandling med paklitaksel. Når dette skjer, er håravfallet betydelig (over 50 %) hos de fleste av pasientene).

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

En alvorlig tilstand som gjør at du lett får blødninger eller blodpropp, eller begge deler, har blitt rapportert (disseminert intravaskulær koagulasjon, eller "DIK").

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføringen av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføringen av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	19/10/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (Innehaver av markedsføringstillatelse sender inn endringssøknad):	18/12/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących paklitakselu, wnioski naukowe są następujące:

Interakcje z innymi produktami leczniczymi związane z CYP 2C8 i 3A4

Biorąc pod uwagę pierwszy opublikowany opis przypadku klinicznie istotnej interakcji między kłopidogrelem i paklitakselem oraz opublikowane w literaturze informacje, które identyfikują acylo-β-D-glukuronid kłopidogrelu jako silny, zależny od czasu inhibitor CYP2C8, komitet PRAC uznał, że konieczna jest zmiana punktu 4.5 ChPL, dotycząca możliwej interakcji paklitakselu z kłopidogrelem.

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation)

Na podstawie analizy danych dotyczących DIC komitet PRAC doszedł do wniosku, że uwzględniając liczbę zgłoszeń i fakt, że większość zanotowanych przypadków wystąpiła wtórnie do zakażenia (13 po zakażeniu płuc lub serca, a 35 po innych zakażeniach, w tym posocznicy) lub do zaburzeń czynności wątroby (17 przypadków), w punkcie 4.8 ChPL należy dodać następujące zdanie:

„Notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.”

Łysienie

Na podstawie analizy danych z badania klinicznego i opublikowanej literatury dotyczącej paklitakselu, komitet PRAC doszedł do wniosku, że informacje o łysieniu podane w ChPL należy poszerzyć, dodając następujące zdanie w punkcie 4.8 Działania niepożądane:

„Łysienie notowano u 87% pacjentów, a jego początek był nagły. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów $\geq 50\%$ ”.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących paklitakselu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) paklitaksel pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające paklitaksel są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego
(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

• Punkt 4.5

Należy dodać następujące ostrzeżenie (lub w przypadku produktów leczniczych, w których już występuje tekst o interakcjach z innymi produktami leczniczymi, związanych z CYP2C8 i 3A4, należy zastąpić go poniższym tekstem):

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450. Dlatego też, jeśli nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych między lekami, należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu razem z lekami, które działają hamująco na CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, kłopidogrel, cymetydyna, rytonawir, sakwinawir, indynawir i nelfinawir), ponieważ toksyczność paklitakselu może się wówczas zwiększyć z powodu większego ogólnoustrojowego wpływu paklitakselu. Nie zaleca się również podawania paklitakselu razem z lekami, które działają pobudzająco na CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, efawirenz, newirapina), ponieważ jego skuteczność może się zmniejszyć z powodu zmniejszenia ogólnoustrojowego wpływu paklitakselu.

• Punkt 4.8

W punkcie 4.8 ChPL należy dodać następujące zdanie:

Notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation), często w związku z posocznica lub niewydolnością wielonarządową.

W punkcie 4.8 ChPL należy również dodać następujące zdanie:

Lysienie. Lysienie, o nagłym początku, notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje lysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów $\geq 50\%$.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

W punkcie 2. Ulotki dla pacjenta, w części dotyczącej stosowania paklitakselu z innymi lekami, należy dodać poniższy tekst, a w produktach leczniczych, w których już występuje tekst dotyczący tych interakcji, należy zastąpić go poniższym fragmentem (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**):

Jeśli pacjent przyjmuje paklitaksel jednocześnie z którymkolwiek z poniższych leków, powinien omówić to z lekarzem:

- **leki przeciwzakazne (np. antybiotyki, takie jak erytromycyna, ryfampicyna; jeśli pacjent nie jest pewien, czy przyjmowany lek jest antybiotykiem, powinien zapytać lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty), w tym również leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol);**
- **leki stosowane w celu stabilizacji nastroju, nazywane czasami lekami przeciwdepresyjnymi (np. fluoksetyna);**

- leki stosowane w leczeniu drgawek (napadów padaczkowych) (np. karbamazepina, fenytoina);
- leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (np. gemfibrozyl);
- leki stosowane w leczeniu zgagi lub wrzodów żołądka (np. cymetydyna);
- leki stosowane w leczeniu HIV i AIDS (np. rytonawir, sakwinawir, indynawir, nelfinawir, efawirenz, newirapina);
- lek o nazwie kłopidogrel, stosowany w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi.

Punkt 4

W punkcie 4. Ulotki dla pacjenta wszystkich produktów leczniczych zawierających paklitaksel należy dodać następujący tekst (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**):

Bardzo często (może występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

łysienie [w większości przypadków łysienie rozpoczynało się wcześniej niż po miesiącu od początku przyjmowania paklitakselu. U większości z tych pacjentów dochodziło do widocznej utraty włosów (powyżej 50%)].

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation); jest to poważna choroba, powodująca zbyt łatwe krwawienie lub zbyt łatwe powstawanie zakrzepów, lub oba te zaburzenia jednocześnie.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	19 października 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	18 grudnia 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para paclitaxel, as conclusões científicas são as seguintes:

Interações medicamentosas relativamente a CYP 2C8 e 3A4:

Relativamente à potencial interação paclitaxel-clopidogrel, o PRAC considerou existir a necessidade de atualizar a secção 4.5 do RCM tendo em conta informação da literatura publicada identificando o clopidogrel acil- β -D-glucuronido como um potente inibidor do CYP2C8 dependente do tempo e o primeiro relatório de caso publicado de uma interação clinicamente relevante entre clopidogrel e paclitaxel.

Coagulação intravascular disseminada (CID):

Com base na revisão da CID, o PRAC concluiu que, dado o número de notificações e o facto de que a maioria dos casos comunicados foram secundários a infeções (13 por infeção pulmonar/cardíaca e 35 por outras infeções, incluindo sépsis) e disfunção hepática (17 casos), foi incluída a seguinte frase na secção 4.8 do RCM:

“Foi comunicada coagulação intravascular disseminada (CID), frequentemente em associação com sépsis ou falência multiorgânica.”

Alopecia:

Com base numa revisão de dados do ensaio clínico e da literatura publicada sobre paclitaxel o PRAC concluiu que a informação disponível sobre alopecia no RCM deve ser reforçada através da adição das seguintes frases à secção 4.8 Efeitos indesejáveis:

“Foi observada alopecia em 87% dos doentes, de aparecimento abrupto. É esperada uma queda de cabelo pronunciada de 50% ou mais na maioria dos doentes que apresentam alopecia.”

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a paclitaxel, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) paclitaxel se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm paclitaxel estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Deve ser adicionado um aviso como o que se segue (ou, para medicamentos que já possuam um texto sobre interações medicamentosas relativas a CYP 2C8 e 3A4, aquele deve ser substituído pelo texto em baixo):

O metabolismo de paclitaxel é catalisado, em parte, pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450. Assim, na ausência de um estudo FC de interações medicamentosas, deve proceder-se com precaução ao administrar paclitaxel concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir CYP2C8 ou CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol e outros antifúngicos imidazóis, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) uma vez que a toxicidade de paclitaxel pode estar aumentada devido a uma exposição mais alta a paclitaxel. A administração concomitante de paclitaxel com medicamentos conhecidos por induzir CYP2C8 ou CYP3A4 (por exemplo rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) não é recomendada porque a eficácia pode estar comprometida devido às baixas exposições.

- Secção 4.8

Deve ser incluída a seguinte frase na secção 4.8 do RCM:

Foi comunicada coagulação intravascular disseminada (CID), frequentemente em associação com sépsis ou falência multiorgânica.

Deve ainda ser incluída a seguinte frase na secção 4.8 do RCM:

Alopecia: Foi observada alopecia em 87% dos doentes, de aparecimento abrupto. É esperada uma queda de cabelo pronunciada de 50% ou mais na maioria dos doentes que apresentam alopecia.

Folheto informativo

Secção 2:

O texto que se segue deve ser adicionado à secção 2 do FI, no subparágrafo relativo à utilização de paclitaxel e outros medicamentos, ou, para medicamentos que já possuam um texto sobre estas interações medicamentosas, este deve ser substituído pelo texto indicado em baixo (novo texto sublinhado e em negrito):

Fale com o seu médico quando tomar paclitaxel ao mesmo tempo do que qualquer um dos seguintes:

- **medicamentos para tratar infeções (i.e. antibióticos como eritromicina, rifampicina, etc; se não tiver a certeza se o medicamento que está a tomar é um antibiótico, pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico) e incluindo medicamentos para tratar infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol)**

- medicamentos utilizados para ajudar a estabilizar a sua disposição, por vezes também referidos como antidepressivos (por exemplo, fluoxetina)
- medicamentos utilizados para tratar convulsões (epilepsia) (por exemplo, carbamazepina, fenitoína)
- medicamentos utilizados para ajudar a baixar os níveis de lípidos no sangue (por exemplo gemfibrozil)
- medicamentos utilizados para a azia ou úlceras no estômago (por exemplo, cimetidina)
- medicamentos utilizados para tratar VIH e SIDA (por exemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- um medicamento chamado clopidogrel, utilizado para prevenir os coágulos sanguíneos.

Secção 4:

As frases que se seguem devem ser adicionadas ao FI de todos os medicamentos contendo paclitaxel na secção 4 (novo texto sublinhado e em negrito):

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

Queda de cabelo (a maioria dos casos de queda de cabelo aconteceu menos de um mês após começar a tomar paclitaxel. Quando ocorre, a queda de cabelo é pronunciada (mais de 50%) na maioria dos doentes).

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Foi comunicada coagulação intravascular disseminada, ou “CID”. Isto refere-se a uma afeção grave que faz com que as pessoas sangrem com demasiada facilidade, formem coágulos sanguíneos com demasiada facilidade ou ambos.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Setembro de 2016 Reunião do CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	19 de outubro de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	18 de dezembro de 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru paclitaxel, concluziile științifice sunt următoarele:

Interacțiunea medicamentului privind CYP 2C8 și 3A4:

În ceea ce privește potențiala interacțiune paclitaxel-clopidogrel, PRAC a considerat că există necesitatea actualizării pct. 4.5 din RCP luând în considerare informațiile din literatura publicată, care identifică acil- β -D-glucuronida clopidogrelului drept un inhibitor puternic dependent de timp al CYP2C8, și primul raport de caz publicat cu privire la o interacțiune relevantă clinic între clopidogrel și paclitaxel.

Coagulare intravasculară diseminată (CID):

Pe baza revizuirii CID, PRAC a concluzionat că, având în vedere numărul de raportări și faptul că majoritatea cazurilor raportate au fost secundare infecției (13 în urma infecției pulmonare/cardiace și 35 în urma altor infecții, inclusiv septicemie) și disfuncției hepatice (17 cazuri), următoarea frază a fost inclusă la pct. 4.8 din RCP:

„S-a raportat coagularea intravasculară diseminată (CID), adesea în asociere cu septicemia sau insuficiența multiplă de organe.”

Alopecia:

Pe baza unei revizuri a datelor de studiu clinic și a literaturii publicate cu privire la paclitaxel, PRAC a concluzionat că informațiile disponibile cu privire la alopecie din cadrul RCP trebuie consolidate prin adăugarea următoarelor fraze la pct. 4.8 Reacții adverse:

„S-a observat alopecia la 87% dintre pacienți, iar aceasta a avut un debut brusc. Pierderea pronunțată a părului $\geq 50\%$ este preconizată pentru majoritatea pacienților care manifestă alopecie”.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru paclitaxel, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin paclitaxel este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin paclitaxel sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Trebuie adăugat un avertisment, după cum urmează (sau, pentru medicamentele care au deja un text privind interacțiunea medicamentului aferentă CYP 2C8 și 3A4, textul trebuie înlocuit cu textul de mai jos):

Metabolizarea paclitaxelului este influențată, parțial, de izoenzimele CYP2C8 și CYP3A4 ale citocromului P450. Prin urmare, în absența unui studiu privind interacțiunea FC medicament-medicament, se recomandă prudență la administrarea paclitaxelului concomitent cu medicamente cunoscute ca inhibitori ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și alte antifungice cu imidazol, eritromicină, fluoexetină, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidină, ritonavir, saquinavir, indinavir și nelfinavir) întrucât poate crește toxicitatea paclitaxelului ca urmare a expunerii mai crescute la paclitaxel. Administrarea de paclitaxel concomitent cu medicamente cunoscute ca inductori ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, efavirenz, nevirapină) nu este recomandată deoarece se poate compromite eficacitatea ca urmare a expunerii mai reduse la paclitaxel.

- Pct. 4.8

Următoarea frază trebuie inclusă la pct. 4.8 din RCP:

S-a raportat coagularea intravasculară diseminată (CID), adesea în asociere cu septicemia sau insuficiența multiplă de organe.

De asemenea, trebuie incluse următoarele fraze la pct. 4.8 din RCP:

Alopecia: S-a observat alopecia la 87% dintre pacienți, iar aceasta a avut un debut brusc. Alopecia >50% este de așteptat să apară pentru majoritatea pacienților care manifestă alopecie.

Prospect

Pct. 2:

Următorul text trebuie adăugat la pct. 2 din Prospect la subparagraful privind utilizarea paclitaxelului și a altor medicamente sau, pentru medicamentele care au deja un text privind aceste interacțiuni medicamentoase, textul trebuie înlocuit cu textul de mai jos (text nou subliniat și îngroșat):

Adresați-vă medicului dumneavoastră atunci când luați paclitaxel în același timp cu oricare dintre următoarele:

- **medicamente pentru tratarea infecțiilor (adică, antibiotice, cum ar fi eritromicina, rifampicina etc.; adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului dacă nu**

sunteți sigur dacă medicamentul pe care îl luați este un antibiotic) și, inclusiv, medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice (de exemplu, ketoconazol)

- medicamente utilizate pentru a vă ajuta la stabilizarea dispoziției dumneavoastră, denumite uneori și antidepresive (de exemplu, fluoxetină)
- medicamente utilizate pentru tratarea convulsiilor (epilepsie) (de exemplu, carbamazepină, fenitoină)
- medicamente utilizate pentru a ajuta la scăderea nivelurilor de lipide din sânge (de exemplu, gemfibrozil)
- medicament utilizat pentru pirozis sau ulcere stomacale (de exemplu, cimetidină)
- medicamente utilizate pentru tratarea HIV și SIDA (de exemplu, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapină)
- un medicament numit clopidogrel utilizat pentru prevenirea cheagurilor de sânge.

Pct. 4:

Trebuie adăugate următoarele fraze la pct. 4 din Prospectul tuturor medicamentelor care conțin paclitaxel (text nou subliniat și îngroșat):

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Pierderea părului (majoritatea cazurilor de pierdere a părului au avut loc la mai puțin de o lună după inițierea paclitaxelului. Atunci când se întâmplă, pierderea părului este pronunțată (peste 50%) la majoritatea pacienților).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

S-a raportat coagularea intravasculară diseminată sau „CID”. Aceasta se referă la o afecțiune gravă care face ca oamenii să sângereze prea ușor, să li se formeze ușor cheaguri de sânge sau ambele.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh septembrie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	19 octombrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	18 decembrie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre paklitaxel, sú vedecké závery nasledovné:

Interakcia liečiva s CYP2C8 a 3A4:

Vzhľadom na možnú interakciu paklitaxelu s klopidoogrelom PRAC je toho názoru, že je potrebná aktualizácia časti 4.5 SmPC, pričom je potrebné zohľadniť informácie uvedené v odbornej literatúre, podľa ktorých je klopidoogrel acyl-β-D-glukuronid silným časovo závislým inhibítorom CYP2C8, ako aj prvú zverejnenú prípadovú štúdiu klinicky relevantnej interakcie klopidoogrelu s paklitaxelom.

Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC):

Na základe posúdenia DIC dospela PRAC k záveru, že, vzhľadom na množstvo hlásení a fakt, že vo väčšine nahlásených prípadov nasledovala infekcia (13 prípadov infekcie pľúc alebo srdca a 35 iných prípadov infekcie vrátane sepsy) a disfunkcia obličiek (17 prípadov), do časti 4.8 SmPC bola doplnená veta:

"Boli hlásené prípady Diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC), často sprevádzanej sepsou alebo zlyhaným viacerých orgánov."

Alopécia:

Na základe posúdenia údajov získaných z klinických skúšaní a odbornej literatúry venovanej paklitaxelu dospela PRAC k záveru, že v SmPC musia byť doplnené informácie ohľadom alopécie formou doplnenia nasledujúcej vety do časti 4.8 Nežiaduce účinky:

"U 87% pacientov bola pozorovaná alopécia s rýchlym nástupom. U väčšiny pacientov s alopéciou sa očakáva výrazné vypadávanie vlasov v miere $\geq 50\%$ ".

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre paklitaxel je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) paklitaxel je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce paklitaxel, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Je potrebné doplnenie nasledujúceho varovania (v prípade liekov, ktoré obsahujú informáciu o interakcii lieku s CYP2C8 a 3A4, má byť text nahradený textom uvedeným nižšie):

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami CYP2C8 a CYP3A4 cytochrómu P450. V prípade, že neexistuje farmakokinetická (FK) štúdia interakcie medzi liekmi, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pri podávaní paklitaxelu spolu s liekmi, o ktorých je známa interakcia s CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. Ketokonazol a iné antimykotiká na báze imidazolu, erytromycínu, fluoxetínu, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidín, ritonavir, saquinavir, indinavir a nelfinavir), keďže z dôvodu vyššej expozície paklitaxelu môže byť zvýšená toxicita paklitaxelu. Neodporúča sa podávanie paklitaxelu spolu s liekmi so známou indukciou CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín) z dôvodu zníženia účinnosti zapríčineného zníženou expozíciou paklitaxelu.

- Časť 4.8

Do časti 4.8 SmPC je potrebné doplniť nasledujúcu vetu:

Boli hlásené prípady diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC), často sprevádzanej sepsou alebo zlyhaním viacerých orgánov.

Do časti 4.8 SmPC je taktiež potrebné doplniť nasledujúce vety:

Alopécia: U 87% pacientov bola pozorovaná alopécia s rýchlym nástupom. U väčšiny pacientov s alopéciou sa očakáva výrazné vypadávanie vlasov v miere $\geq 50\%$.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2:

V časti 2 písomnej informácie pre používateľa, pod odsek týkajúci sa užívania paklitaxelu a iných liekov, je potrebné doplniť nasledujúci text, alebo, v prípade liekov, ktoré obsahujú informáciu o interakcii týchto liekov, má byť text nahradený textom uvedeným nižšie (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**):

Ak užívate Palitaxel spolu s niektorým z nižšie uvedených liekov, informujte o tom svojho lekára:

- **lieky určené na liečbu infekcií (napr. antibiotiká ako erytromycín, rifampicín, atď.; ak máte pochybnosti, či liek, ktorý užívate, je antibiotikum, poraďte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom) vrátane liekov určených na liečbu hubových infekcií (napr. ketokonazol),**
- **lieky určené na ustálenie nálad, niekedy označované ako antidepresíva (napr. fluoxetín),**
- **lieky určené na liečbu záchvatov (epilepsie) (napr. karbamazepín, fenytoín)**

- lieky určené na zníženie hladiny lipidov v krvi (napr. gemfibrozil)
- lieky určené na liečbu pálenia záhy alebo žalúdočných vredov (napr. cimetidín)
- lieky určené na liečbu HIV a AIDS (napr. ritonavir, saquinavir, indinavir, Nelfinavir, efavirenz, nevirapín),
- clopidogrel - liek určený na prevenciu krvných zrazenín.

Časť 4:

V prípade všetkých liekov, ktoré obsahujú paklitaxel, je v časti 4 písomnej informácie pre používateľa potrebné doplniť nasledujúce vety (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**):

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 pacienta z 10)

Vypadávanie vlasov (väčšina prípadov vypadávania vlasov sa vyskytla do mesiaca od začatia užívania paklitaxelu. V takých prípadoch došlo u väčšiny pacientov k výraznej strate vlasov (viac než 50%)).

Neznáme (mieru výskytu nie je možné určiť z dostupných údajov):

Boli hlásené prípady diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC). Týkali sa závažných prípadov zvýšenej náchylnosti ku krvácaniu, tvorby krvných zrazenín alebo oboch komplikácií.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	September 2016 zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	19. október 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	18. december 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za paklitaksel so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili prek CYP 2C8 in 3A4:

V povezavi s potencialnim medsebojnim delovanjem paklitaksela in klopidogetrela odbor PRAC meni, da je treba posodobiti poglavje 4.5 Povzetka glavnih značilnosti zdravila, pri čemer je treba upoštevati podatke iz objavljene literature, v kateri je bil klopidogetrel acil-β-D-glukuronid prepoznan kot močan, od časa odvisen zaviralec CYP2C8, in prvo objavljeno poročilo primera klinično pomembnega medsebojnega delovanja klopidogetrela in paklitaksela.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK):

Na podlagi pregleda DIK je odbor PRAC sklenil, da je treba ob upoštevanju števila poročil in dejstva, da je bila večina poročil posledica okužbe (13 poročil o pljučni/srčni okužbi in 35 poročil o drugih okužbah, vključno s sepsa) in motnje delovanja jeter (17 poročil) v poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti naslednjo navedbo:

"Poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), pogosto v povezavi s sepsa ali odpovedjo več organov."

Alopecija:

Na podlagi pregleda podatkov iz kliničnih preskušanj in objavljene literature o paklitakselu je odbor PRAC sklenil, da je treba razpoložljive podatke o alopeciji v Povzetku glavnih značilnosti zdravila poudariti tako, da se doda naslednji navedbi v poglavje 4.8 Neželeni učinki:

"Alopecijo so opazili pri 87 % bolnikov in se je pojavila nenadoma. Pri večini bolnikov, pri katerih se pojavi alopecija, se pričakuje izrazita izguba las ≥ 50 %".

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili

Na podlagi znanstvenih zaključkov za paklitaksel skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo paklitaksel nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo paklitaksel, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenja za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.5

Potrebno je dodati naslednje opozorilo (za zdravila, ki že vsebujejo besedilo o medsebojnem delovanju zdravil prek CYP 2C8 in 3A4, pa je treba besedilo zamenjati s spodnjim besedilom):

Presnavljanje paklitaksela deloma katalizirata izoencima citokroma P450, CYP2C8 in CYP3A4. Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih študij o medsebojnem delovanju zdravil je potrebna previdnost ob sočasnem dajanju paklitaksela z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. ketokonazol in drugi imidazolni antimikotiki, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), saj se toksičnost paklitaksela lahko poveča zaradi večje izpostavljenosti paklitakselu. Dajanje paklitaksela skupaj z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ni priporočeno, saj je učinkovitost lahko zmanjšana zaradi nižjih izpostavljenosti paklitakselu.

- Poglavje 4.8

V poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba vključiti naslednjo navedbo:

Poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), pogosto v povezavi s sepsa ali odpovedjo več organov.

Prav tako je treba v poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti naslednje navedbe:

Alopecija: Alopecijo so opazili pri 87 % bolnikov in se je pojavila nenadoma. Pri večini bolnikov, pri katerih se pojavi alopecija, se pričakuje izrazita izguba las ≥ 50 %.

Navodilo za uporabo

2. poglavje:

V 2. poglavje Navodila za uporabo je treba v pododstavek o uporabi paklitaksela in drugih zdravil dodati naslednje besedilo; za zdravila, ki že vsebujejo besedilo o tem medsebojnem delovanju zdravil, pa je treba besedilo zamenjati s spodnjim besedilom (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**):

Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete paklitaksel hkrati kot katero koli naslednje zdravilo:

- **zdravila za zdravljenje okužb (npr. antibiotiki, kot sta eritromicin, rifampicin itd.; vprašajte zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če niste prepričani, ali je zdravilo, ki ga jemljete, antibiotik) in vključno z zdravili za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol)**
- **zdravila, ki jih uporabljate za stabilizacijo vašega razpoloženja in ki se jih včasih imenujejo tudi antidepresivi (npr. fluoksetin)**
- **zdravila za zdravljenje napadov (epilepsije) (npr. karbamazepin, fenitoin)**

- zdravila, ki vam pomagajo znižati ravni lipidov v krvi (npr. gemfibrozil)
- zdravila, ki se jih uporablja proti zgagi ali čiščenju želodca (npr. cimetidin)
- zdravila, ki se jih uporablja za zdravljenje okužbe s HIV in aidsom (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- zdravilo, ki se imenuje klopidoogrel in se ga uporablja za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov.

4. poglavje:

Naslednje navedbe je treba dodati v 4. poglavje Navodila za uporabo vseh zdravil, ki vsebujejo paklitaksel (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko):

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb):

izpadanje las (v večini primerov je prišlo do izpadanja las v manj kot enem mesecu po začetku jemanja paklitaksela. Kadar pride do tega, je pri večini bolnikov izguba las izrazita (več kot 50 %)).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji ali "DIK". To se nanaša na resno stanje, zaradi katerega osebe prehitro zakrvavijo, se jim prehitro naredijo krvni strdki ali pa se pojavi oboje.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh	September 2016 Zasedanje skupine CMDh
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	19. oktober 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	18. december 2016

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 paklitaxel, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Läkemedelsinteraktion avseende CYP 2C8 och 3A4:

När det gäller den potentiella interaktionen mellan paklitaxel och klopido­grel, ansåg PRAC att det fanns ett behov av att uppdatera avsnitt 4.5 i produktresumén, och ta hänsyn till information från den publicerade litteraturen som identifierar klopido­grel acyl-β-D-glukuronid som en potent tidsberoende hämmare av CYP2C8 och den första publicerade fallrapporten av en kliniskt relevant interaktion mellan klopido­grel och paklitaxel.

Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC):

Baserat på granskningen av DIC, fann PRAC, med hänsyn till antalet rapporter och det faktum att majoriteten av de rapporterade fallen var sekundära till infektion (13 till lung-/hjärtinfektion och 35 till andra infektioner, inklusive sepsis) och leverdysfunktion (17 fall), att följande fras har inkluderats i avsnitt 4.8 i produktresumén:

”Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multipel organsvikt har rapporterats.”

Alopeci:

Baserat på en granskning av data från kliniska studier och publicerad litteratur angående paklitaxel, fann PRAC att den tillgängliga informationen om alopeci i produktresumén bör stärkas, genom att lägga till följande fraser till avsnitt 4.8 Biverkningar:

”Alopeci observerades hos 87 % av patienterna och hade en abrupt debut. Uttalat hårfall ≥ 50 % förväntas för de flesta patienter som drabbas av alopeci.”

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller paklitaxel för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

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 4.5

En varning bör läggas till enligt följande (eller, för produkter som redan har en text om läkemedelsinteraktion angående CYP 2C8 och 3A4, bör texten ersättas med den text som visas nedan):

Paklitaxels metabolism katalyseras delvis av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 och CYP3A4. I avsaknad av en PK-läkemedelsinteraktionsstudie, bör försiktighet därför iakttas vid samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att hämma antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopido­grel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir) eftersom toxiciteten hos paklitaxel kan ökas på grund av högre paklitaxel-exponering. Samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att inducera antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) rekommenderas inte eftersom effekten kan äventyras på grund av lägre paklitaxel-exponeringar.

- Avsnitt 4.8

Följande fras bör inkluderas i avsnitt 4.8 i produktresumén:

Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multipel organsvikt har rapporterats.

Följande fraser bör även inkluderas i avsnitt 4.8 i produktresumén:

Alopeci: Alopeci observerades hos 87 % av patienterna och hade en abrupt debut. Uttalat håravfall ≥ 50 % förväntas för de flesta patienter som drabbas av alopeci.

Bipacksedel

Avsnitt 2:

Följande text bör läggas till avsnitt 2 i PL under stycket rörande användning av paklitaxel och andra läkemedel, eller, för produkter som redan har en text om dessa läkemedelsinteraktioner, bör texten ersättas med den text som visas nedan (ny text understruken och i fetstil):

Tala med din läkare när du tar paklitaxel samtidigt som något av följande:

- **läkemedel för att behandla infektioner (dvs. antibiotika såsom erytromycin, rifampicin, etc., fråga din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker på huruvida läkemedlet du tar är antibiotika), och läkemedel för att behandla svampinfektioner (t.ex. ketokonazol)**
- **läkemedel som används för att hjälpa dig att stabilisera humöret, även kallade antidepressiva medel (t.ex. fluoxetin)**

- läkemedel mot krampanfall (epilepsi) (t.ex. karbamazepin, fenytoin)
- läkemedel som används för att hjälpa till att sänka blodlipidnivåer (t.ex. gemfibrozil)
- läkemedel som används för halsbränna eller magsår (t.ex. cimetidin)
- läkemedel mot HIV och AIDS (t.ex. ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- ett läkemedel som kallas klopido­grel, som används för att förhindra blodproppar.

Avsnitt 4:

Följande fraser bör läggas till PL för alla produkter som innehåller paklitaxel i avsnitt 4 (ny text understruken och i fetstil):

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 patienter):

Håravfall (de flesta fall av håravfall inträffade mindre än en månad efter insättande av paklitaxel. När detta händer, är håravfallet uttalat (över 50 %) hos de flesta patienter).

Ingen känd (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data):

Disseminerad intravaskulär koagulation eller ”DIC” har rapporterats. Detta är ett allvarligt tillstånd som gör att människor blöder alltför lätt, får blodproppar alltför lätt, eller båda dessa.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	september 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	19 oktober 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	18 december 2016