



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2016
EMA/540531/2016
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: acitretin

Procedure no.: PSUSA/00000051/201510



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 acitretin, the scientific conclusions are as follows:

Cumulatively, a total of 12 cases of dysphonia have been received, including cases of positive de-challenge and re-challenge. The mechanism proposed for the event is plausible mechanism considering the pharmacological effects of acitretin, and therefore dysphonia shall be added to section 4.8 of the SmPC with frequency unknown.

In view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing acitretin were warranted.

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 acitretin the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing acitretin 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 acitretin 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 4.8

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC Respiratory, thoracic and mediastinal with a frequency not known: **Dysphonia**

Package Leaflet

4. Possible side effects

Side effects with unknown frequency:

- **Changes in the sound of the voice (dysphonia)**

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	June 2016
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	6 August 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	5 October 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till bedömningsrapporten från PRAC om de periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) för acitretin är de vetenskapliga slutsatserna enligt följande:

Totalt har 12 fall av dysfoni mottagits, inklusive fall av positiv dechallenge och rechallenge. Den föreslagna mekanismen för fenomenet är plausibel med hänsyn till de farmakologiska effekterna av acitretin, och därför ska dysfoni läggas till i avsnitt 4.8 av produktresumén, med frekvensen ingen känd frekvens.

Med tanke på de data som har presenterats i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna ansåg PRAC att det var befogat med ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller acitretin.

CMDh instämmer med PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för acitretin anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller acitretin är oförändrat förutsatt att de föreslagna ändringarna införs i produktinformationen.

CMDh anser att godkännandena för försäljning av de produkter som omfattas av den här periodiska säkerhetsrapportsbedömningen ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller acitretin för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida tillståndsförfaranden inom EU rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar av produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Ändringar som ska tas med i relevanta avsnitt av produktinformationen (ny text är **understruken och i fetstil**, raderad text är genomstruken)

Produktresumé

Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum, i produktresumén, med frekvensen ingen känd frekvens: **Dysfoni**

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Biverkningar med frekvensen ingen känd frekvens:

- **Förändringar i hur rösten låter (dysfoni)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av det här ställningstagandet

Tidtabell för implementering av det här ställningstagandet

Beslutsdatum för CMDh:	Juni 2016
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	6 augusti 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (innehavare av godkännande för försäljning lämnar in ändringen):	5 oktober 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 zu den PSURs für Acitretin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Insgesamt wurden 12 Fälle von Dysphonien berichtet, einschließlich Fälle mit positiver Dechallenge und Rechallenge. Der für dieses Ereignis vorgeschlagene Mechanismus ist angesichts der pharmakologischen Wirkung von Acitretin plausibel und deshalb soll Dysphonie im Abschnitt 4.8 der SmPC mit unbekannter Häufigkeit hinzugefügt werden.

Angesichts der im bewerteten PSUR vorgelegten Daten hält der PRAC Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Acitretin enthalten, für erforderlich.

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 Acitretin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Acitretin 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 Acitretin 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 Produktinformationen des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

Änderungen sind in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation einzutragen
(neuer Text **unterstrichen und fettgedruckt**, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Produktmerkmale

Absatz 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollten unter der Rubrik Atemwege, thorakal und mediastinal mit unbekannter Häufigkeit hinzugefügt werden: **Dysphonie**

Beipackzettel

4. Mögliche Nebenwirkungen

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit:

- **Änderungen des Klangs der Stimme (Dysphonie)**

Anhang III

Zeitplan für die Implementierung dieses Standpunkts

Zeitplan für die Implementierung dieses Standpunkts

Annahme des CMDh-Standpunkts:	Juni 2016
Übertragung der Übersetzungen der Anhänge zu diesem Standpunkt an die zuständigen nationalen Aufsichtsbehörden:	6. August 2016
Implementierung des Standpunkts durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Abänderung durch den Zulassungsinhaber):	5. Oktober 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per acitretina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Cumulativamente, sono stati segnalati in totale 12 casi di disfonia, inclusi casi di regressione delle manifestazioni alla sospensione del farmaco (de-challenge positivo) e di ricomparsa ad una nuova somministrazione (re-challenge). Il meccanismo proposto per l'evento è plausibile considerati gli effetti farmacologici dell'acitretina, e pertanto la disfonia sarà aggiunta al paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RPC) con frequenza non nota.

In considerazione dei dati presentati nei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza esaminati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sui prodotti medicinali contenenti acitretina sono giustificate.

Il Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate per i medicinali ad uso umano (CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche stilate dal PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

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

Il CMDh adotta la posizione di modificare la/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei prodotti in virtù di questa singola valutazione PSUR. Laddove ulteriori prodotti medicinali contenenti acitretina siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda di variare di conseguenza le autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul/i prodotto/i medicinale/i autorizzato/i a
livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti della Scheda informativa del prodotto (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nella SOC Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche con frequenza non nota: **Disfonia**

Foglietto nella confezione

4. Possibili effetti collaterali

Effetti collaterali con frequenza non nota:

- **Alterazione del suono della voce (disfonia)**

Allegato III

Tempistiche per l'implementazione della presente posizione

Tempistiche per l'implementazione della presente posizione

Adozione della posizione assunta dal CMDh:	Giugno 2016
Trasmissione alle Autorità nazionali competenti delle traduzioni degli allegati alla posizione:	6 agosto 2016
Implementazione della posizione da parte degli Stati membri (presentazione della modifica da parte del Titolare all'autorizzazione all'immissione in commercio):	5 ottobre 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (angl. *PRAC*) acitretino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Iš viso buvo nustatyta 12 disfonijos atvejų, įskaitant atvejus, kuomet nutraukus vaistinį preparatą nepageidaujama reakcija praeidavo ir atsinaujindavo vėl pradėjus jį vartoti. Šio įvykio tikėtinas mechanizmas galimai susijęs su farmakologiniu acitrecino poveikiu, taigi, ir disfonija turi būti priskirta prie PCS 4.8 skyriaus, nurodant, kad pasikartojimo dažnis nežinomas.

Atsižvelgiant į turimus PASP pateiktus duomenis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad informacijos apie preparatus, kurių sudėtyje veiklioji medžiaga yra acitrecinas, pakeitimai yra pagrįsti.

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

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl acitrecino, laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos acitrecino, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti 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 acitrecino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių
dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)>

Preparato charakteristikų santrauka

4.8 skyrius

Nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į Organų sistemos klasės (OSK) „Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai“ skiltį, esant nežinomam dažniui: **Disfonija**

Pakuotės lapelis

4. Galimi šalutiniai poveikiai

Šalutinis poveikis, kurio pasikartojimo dažnis nėra žinomas:

- **Balso garso pasikeitimas (disfonija)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. birželis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016/08/06
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016/10/05

Приложение I

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

Научни заключения

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

Кумулативно са получени общо 12 случая на дисфония, включително случаи, при които се наблюдава отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на лечението и възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на лечението. Предложеният механизъм на възникване на събитието е приемлив, имайки предвид фармакологичните ефекти на ацитретин, следователно дисфонията трябва да се добави в точка 4.8 на Кратката характеристика на продукта, с неизвестна честота.

С оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи ацитретин са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

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

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) променено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи ацитретин са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба 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, а изтритият текст е зачеркнат)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения, с неизвестна честота: **Дисфония**

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- **Промени в гласа (дисфония)**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юни 2016 г.
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	6 август 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	5 октомври 2016 г.

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 za acitretin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Ukupno je prijavljeno 12 slučajeva disfonije, uključujući i slučajeve pozitivnog *de-challenge-a* i *re-challenge-a*. Predloženi mehanizam tog događaja je vjerojatan mehanizam uzimajući u obzir farmakološki učinak acitretina, pa će prema tome disfonija biti dodana u dio 4.8 SmPC-a (Sažetak opisa svojstava lijeka) s učestalošću „Nepoznato“.

U pogledu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže acitretin opravdane.

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 acitretin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) acitretin 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 acitretin, 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 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „dišni sustav, prsište i sredoprsje“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „Nepoznato“: **Disfonija**

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Nuspojave s nepoznatom učestalošću:

- Promjene glasa (promuklost)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Lipanj 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. kolovoza 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	5. listopada 2016.

Dodatek I

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v registraci

Vědecké závěry

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

Souhrnně došlo k 12 případům dysfonie, včetně případů pozitivní de-challenge (vymizení reakce po vysazení acitretinu) a re-challenge (znovuobjevení reakce po znovunasazení acitretinu). Mechanismus vzniku dysfonie je vzhledem k farmakologickým účinkům acitretinu možný, proto bude dysfonie přidána do bodu 4.8 SPC s frekvencí Není známo.

V kontextu údajů prezentovaných v zhodnocené PSUR se výbor PRAC rozhodl, že změny údajů o léčivých přípravcích obsahujících acitretin jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se acitretinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujícího léčivou látku acitretin je nezměněn pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem acitretinu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v údajích o přípravku národně registrovaného zdravotnického
přípravku (přípravků)**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a tučným písmem, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být vložen do třídy orgánových systémů Respirační, hrudní a mediastinální poruchy s frekvencí *Není známo*: **Dysfonie**

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo:

- **Porucha hlasu (dysfonie)**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	06/2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. 8. 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	5. 10. 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for acitretin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Der er modtaget i alt 12 tilfælde af dysfoni, inkl. tilfælde med positiv afbrydelse og genoptagelse af behandling. Den mekanisme, der foreslås for hændelsen, er plausibel i betragtning af acitretins farmakologiske virkninger, og dysfoni skal derfor tilføjes i punkt 4.8 i produktresuméet med hyppigheden "ikke kendt".

I lyset af de data, der er forelagt i de gennemgåede PSUR'er, mente PRAC, at ændringer i produktinformationen til lægemidler med acitretin var nødvendig.

CMDh er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for acitretin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder acitretin, er uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at markedsføringstilladelserne for de produkter, som er omfattet af denne PSUR-vurdering, ændres. I det omfang, at yderligere lægemidler med acitretin aktuelt er til godkendelse i EU eller i fremtiden skal gennemgå en godkendelsesprocedure i EU, anbefaler CMDh, at disse markedsføringstilladelser ændres tilsvarende.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/-midler**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst **understreget og i fed**, slettet tekst gennemstreget)

Produktresumé

Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under Luftveje, thorax og mediastinum med hyppigheden "ikke kendt": **Dysfoni**

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt:

- **Ændringer i den måde, stemmen lyder (dysfoni)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af denne aftale

CMDh-aftalen vedtages:	Juni 2016
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	6. august 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	5. oktober 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet atsitreiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kumulatiivselt on teatatud 12 düsfoonia juhtumist, muu hulgas ravi katkestamisega kaasneva kõrvaltoime taandumise ja ravi jätkamisel taastekkiva kõrvaltoime juhtudest. Tõenäoliselt on selle kõrvaltoime teke seotud atsitreiini farmakoloogilise toimega, mistõttu tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 lisada teadmata esinemissagedusega düsfoonia.

Võttes arvesse andmeid kõnealusest perioodilisest ohutusaruandest, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks atsitreiini sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmist.

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

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Atsitretiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et atsitreiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

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

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired” tuleb lisada järgmine teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime: **Düsfoonia**

Pakendi infoleht

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime:

- **Häälekõla muutused (düsfoonia)**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Juuni 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	6. august 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	5. oktoober 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Eu égard au rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR concernant l'acitrétine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au total, 12 cas de dysphonie ont été recensés, y compris des cas après arrêt et reprise du traitement. Le mécanisme proposé dans ce cas est un mécanisme plausible si l'on considère les effets pharmacologiques de l'acitrétine ; la dysphonie devrait par conséquent être ajoutée à la section 4.8 du RCP avec une fréquence indéterminée.

Compte tenu des données présentées dans la révision du/des PSUR, le PRAC a considéré que les modifications des informations relatives aux médicaments contenant de l'acitrétine étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'acitrétine, le CMDh estime que l'équilibre bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'acitrétine demeure inchangé, sous réserve des propositions des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations 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 de l'acitrétine 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

Rubrique 4.8

La/les réaction(s) indésirable(s) ci-dessous devra/devront être ajoutée(s) dans la catégorie des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux survenant à une fréquence indéterminée :

dysphonie

Notice

4. Effets secondaires éventuels

Effets secondaires survenant à une fréquence indéterminée :

- **Modification du son de la voix (dysphonie)**

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 juin 2006
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	06/08/2016
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) :	05/10/2016

Iarscríbhinn I

**Tátail eolaíochta agus cúiseanna leis an athrú ar choinníollacha an
Údaraithe/na nÚdaruithe Margaíochta**

Tátail Eolaíochta

Agus Tuarascáil Mheasúnaithe PRAC (Coiste Comhairleach um Measúnú Riosca maidir le Faireachas Cógas) faoi PSUR(anna) (Tuarascáil Threimhsiúil chun dáta maidir le Sábháilteacht) i dtaca le *acitretin* á cur san áireamh, is iad seo a leanas na tátail eolaíochta:

Go carnach, fuarthas 12 chás san iomlán de dhiosfóinia, cásanna de scor de dhúshlán dearfach agus d'athdhúshlán dearfach san áireamh. Síltear gur meicníocht inchreidte atá sa mheicníocht a moltar don tarlú, nuair a áirítear éifeachtaí cógaseolaíochta *acitretin*, agus dá bhrí sin cuirfear diosfóinia le rannán 4.8 den SmPC (Achoimre ar Thréithe Táirge) gan an mhinicíocht a bheith ar eolas.

I bhfianaise na sonraí atá curtha ar fáil sa PSUR(anna), ba é tuairim an PRAC go raibh gá le hathruithe san fhaisnéis faoi tháirgí míochaine ina bhfuil acitretin.

Aontaíonn an CMDh (Grúpa Comhordaithe d'Aitheantas Frithpháirteach agus do Nósanna Imeachta Díláraithe - don Duine) leis na tátail eolaíochta atá bainte ag an PRAC.

Cúiseanna leis an athrú ar choinníollacha an Údaraithe/na nÚdaruithe Margaíochta

Ar bhonn na dtátail eolaíochta i dtaca le *acitretin* is í tuairim an CMDh nach bhfuil aon athrú sa chothromaíocht idir riosca agus tairbhe an táirge/na dtáirgí ina bhfuil *acitretin* faoi réir na n-athruithe san fhaisnéis faoin táirge atá beartaithe.

Tháinig an CMDh ar an tuairim gur cheart an t-údarú/ na húdaruithe margaíochta i dtaca le táirgí i raon an mheasúnaithe PSUR amháin seo a athrú. Sa mhéid is go gceadaítear táirgí míochaine breise ina bhfuil *acitretin* faoi láthair san AE nó go bhfuil siad faoi réir gnásanna údaraithe amach anseo san AE, molann an CMDh go ndéantar údaruithe margaíochta dá leithéid a athrú dá réir.

Iarscríbhinn II

Leasuithe ar fhaisnéis faoi tháirge/tháirgí míochaine atá údaraithe go náisiúnta

Leasuithe le cuimsiú sna rannáin chuí den Fhaisnéis Táirge (líne le cur faoi théacs nua agus é a chur i gcló trom, líne le cur trí théacs atá seriosta)

Achoimre ar Thréithe Táirge

Rannán 4.8

Ba cheart an frithghníomhú/na frithghníomhuithe díobhálach(a) seo a leanas a chur leis an achoimre faoi SOC (aicme orgáin córais) – neamhoird riospráide, tóracasach agus meánchliabhraigh, gan an mhinicíocht a bheith ar eolas: **Diosfóinia**

Bileog Phacáiste

4. Fo-iarmhairtí féideartha

Fo-iarmhairtí féideartha nach eol dúinn a minicíocht:

- Athruithe i bhfuaim an ghlóir (diosfóinia)

Iarscríbhinn III

Clár ama leis an leagan amach seo a chur i bhfeidhm

Clár ama leis an leagan amach seo a chur i bhfeidhm

Glacadh le leagan amach an CMDh:	Meitheamh 2016
Seoladh aistriúchán na n-iarscríbhinní maidir leis an leagan amach chuig na hÚdaráis Inniúla Náisiúnta:	6 Lúnasa 2016
An leagan amach á chur i bhfeidhm ag na Ballstáit (an t-athrú ag Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta á chur faoi bhráid):	5 Deireadh Fómhair 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση
των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης για την Εκτίμηση της Επικινδυνότητας (PRAC) επί των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια (PSURs) για την ακιτρετίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Δώδεκα συνολικά περιπτώσεις δυσφωνίας αναφέρθηκαν σωρευτικά, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων που ανέφεραν θετική παύση πρόκλησης και θετική εκ νέου πρόκληση. Ο μηχανισμός που προτείνεται για το συμβάν είναι εύλογος, δεδομένων των φαρμακολογικών επιπτώσεων της ακιτρετίνης και, συνεπώς, η δυσφωνία θα προστεθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ με άγνωστη συχνότητα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στις ανασκοπούμενες περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια (PSURs), η PRAC εκτίμησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ακιτρετίνη ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

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

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ακιτρετίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των Πληροφοριών Προϊόντος (το καινούριο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί με άγνωστη συχνότητα κάτω από την κατηγορία συστήματος (SOC) Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοπνευμόνιες διαταραχές:

Δυσφωνία

Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα:

- **Αλλαγές στον ήχο της φωνής (δυσφωνία)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας συμφωνίας

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Ιούνιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	6 Αυγούστου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	5 Οκτωβρίου 2016

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek)
feltételeiben történő változások okai**

Tudományos következtetések

A(z) {az EURD listabejegyzés szerinti aktív hatóanyag(ok)}-ra/re vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (Periodic Safety Update Report, PSUR) kapcsolatban az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilanciai Kockázatfelmérési Bizottsága (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) által készített kiértékelő beszámoló alapján az alábbi tudományos következtetések fogalmazódtak meg:

Összesítve 12 dysphoniás eset érkezett, beleértve a pozitív de-challenge és re-challenge eseteket is. Az esetnél javasolt mechanizmus az acitretin farmakológiai hatásait figyelembe vevő elfogadható mechanizmus, ezért a dysphonia az SmPC 4.8. részéhez kerül, ismeretlen gyakorisággal.

A felülvizsgált PSUR(-ek) keretében bemutatott adatokra vonatkozóan a PRAC úgy döntött, hogy az acitretin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények terméktájékoztatóiban történő változtatások indokoltak.

A Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) egyetért az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilanciai Kockázatfelmérési Bizottsága által megfogalmazott tudományos következtetésekkel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeiben történő változások okai

A(z) {az EURD listabejegyzés szerinti aktív hatóanyag(ok)ra} vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a(z) {az EURD listabejegyzés szerinti aktív hatóanyag(ok)}-t tartalmazó gyógyszerkészítmény(ek) kockázat-előny mérlege a terméktájékoztatók tervezett változtatásai ellenére változatlan.

A CMDh arra az álláspontra helyezkedik, hogy az ezen egyszeri PSUR kiértékelés alá eső termékek forgalombahozatali engedélye(i) differenciált(ak) legyen(ek). Amennyiben az acitretint tartalmazó további gyógyszerkészítmények jelenleg engedélyezettek az EU-ban, vagy jövőbeni engedélyezési eljárás tárgyát képezik az Európai Unióban, a CMDh ezen forgalombahozatali engedélyek ennek megfelelő differenciálását javasolja.

II. melléklet

Módosítások az országosan engedélyezett gyógyszerkészítmény(ek) termékadataiban

A módosításokat a Terméktájékoztató vonatkozó részeiben kell feltüntetni (új szöveg: **kövérén szedett és aláhúzott**, törölt szöveg: ~~egyszeresen áthúzott~~)

A termékjellemzők összefoglalása

4.8. rész

Az alábbi nemkívánatos mellékhatás(oka)t kell légzési, mellkasi és mediastinalis SOC (elvárható gondosság) kategória alatt feltüntetni, ismeretlen gyakoriság mellett: **dysphonia**

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások:

- **Változások a hangképzésben (dysphonia)**

III. melléklet

Az ezen állásfoglalás alkalmazására vonatkozó ütemterv

Az ezen állásfoglalás alkalmazására vonatkozó ütemterv

A CMDh-állásfoglalás átvétele:	2016. június
Az állásfoglalás mellékletei fordításának átadása az illetékes országos hatóságoknak:	2016. augusztus 6.
Az állásfoglalás tagállam általi bevezetése (a módosításnak a forgalombahozatali engedély jogosultja általi leadása):	2016. október 5.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

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

Í heildina hafa komið fram 12 tilfelli raddtruflunar, þar á meðal tilvik þar sem aukaverkanir hurfu þegar lyfjagjöf var hætt (positive dechallenge) og komu aftur þegar lyfjagjöf var hafin á ný (positive rechallenge). Verkunarmáti bendir til hugsanlegra lyfjafræðilegra áhrifa frá acitretin, og því skal bæta raddtruflun við kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs með tíðnina ekki þekkt.

Í ljósi þeirra gagna sem sett voru fram í endurskoðuðum samantektum um öryggi lyfs (PSUR) telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingum sem innihalda acitrecin væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir acitrecin telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum sem innihalda acitrecin 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 einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja sem innihalda acitrecin 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 4.8

Bæta ætti við eftirfarandi aukaverkun í flokkun eftir líffærum undir öndunarfæri, brjósthol og miðmæti með tíðni ekki þekkt: **Raddtruflun**

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Aukaverkanir með tíðni ekki þekkt:

- **Breytingar á hljómi raddar (raddtruflun)**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Júní 2016.
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	6. ágúst 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	5. október 2016

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 acitretīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Kopumā ir saņemti ziņojumi par 12 disfonijas gadījumiem, ieskaitot pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un pozitīvu reakciju pēc atkārtotas zāļu lietošanas uzsākšanas. Mehānisms, kas piedāvāts skaidrojumam, ir ticams mehānisms, ņemot vērā acitretīna farmakoloģisko iedarbību, un tāpēc zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts ir jāpapildina ar blakusparādību - disfonija, norādot biežumu – nav zināmi.

Ņemot vērā datus pārskatītajos PADZ, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā zālēm, kas satur acitretīnu, ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par acitretīnu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu acitretīnu, 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 acitretīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu informācijas apakšpunktos (jaunais teksts pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu grupā (OSG) “Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības” ar biežumu – nav zināmi, ir jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība: **disfonija**

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms:

- **Izmaiņas balss skanējumā (disfonija)**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana:	2016. gada jūnijs
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2016. gada 6. augusts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2016. gada 5. oktobris

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringen (PSUR) for acitretin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Samlet er det mottatt i alt 12 tilfeller av dysfoni, inkludert tilfeller av positiv innstilling av behandling og gjenopptagelse av behandling. Foreslått mekanisme for hendelsen er plausibel mekanisme tatt i betraktning den farmakologiske effekten av acitretin, og dysfoni skal derfor inkluderes i pkt. 4.8 i preparatomtalen med hyppighet ikke kjent.

Som følge av de data som presenteres i evalueringen av den periodiske sikkerhetsoppdateringen (PSUR), anså PRAC at endringer i produktinformasjon av legemidler som inneholder acitretin var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for acitretin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder acitretin 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 acitretin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

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

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

Preparatomtale

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organklasser Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum med frekvens ikke kjent: **Dysfoni**

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Bivirkning med ukjent frekvens:

- **Endring i stemmen (dysfoni)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juni 2016
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	6. august 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	5. oktober 2016

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Uwzględniając ocenę komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji acytretyna, wnioski naukowe są następujące:

Łącznie otrzymano informacje o 12 przypadkach dysfonii, w tym o pozytywnie zakończonych przypadkach ponownego zastosowania i odstawienia leku. Zaproponowany mechanizm tego zdarzenia jest do przyjęcia, uwzględniając działanie farmakologiczne acytretyny. Dlatego też dysfonię należy dodać w punkcie 4.8 ChPL z nieznaną częstością występowania .

W świetle danych przedstawionych w przeanalizowanych okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR), komitet PRAC uznał, że zmiany do informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających acytretynę były uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących acytretyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną acytretyna pozostaje niezmieniony, 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 acytretynę 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 4.8

Następujące działanie (działania) niepożądane należy dodać w punkcie „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania określoną jako „częstość nieznana”: **Dysfonia**

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane o nieznaney częstości występowania:

- **Zmiany w brzmieniu głosu (dysfonia)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w czerwcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	6 sierpnia 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	5 października 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentação para a alteração dos termos da(s)
Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Considerando o Relatório de Avaliação do PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância) sobre o(s) RPS (Relatório(s) Periódico(s) de Segurança) para a acitretina, as conclusões científicas são as seguintes:

Foram recebidos cumulativamente 12 casos de disfonia, no total, incluindo casos positivos de suspensão e reexposição. O mecanismo proposto para o acontecimento é um mecanismo plausível, considerando os efeitos farmacológicos da acitretina e, portanto, a disfonia será adicionada à secção 4.8 do RCM (Resumo das Características do Medicamento) com frequência desconhecida.

Tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS analisado(s), o PRAC considerou que se justificam as alterações na informação dos medicamentos com acitretina.

O CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human — Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano) concorda com as conclusões científicas emitidas pelo PRAC.

Fundamentação para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas para a acitretina, a opinião do CMDh é que a relação risco-benefício do(s) medicamento(s) com acitretina se mantém inalterada, desde que sejam efetuadas as alterações propostas à informação do medicamento.

A posição final do CMDh é que deverão ser alteradas a(s) autorização(ões) de introdução no mercado dos medicamentos abrangidos por esta avaliação de RPS única. Na medida em que medicamentos adicionais com acitretina sejam atualmente autorizados na UE ou submetidos a procedimentos de autorização futuros na UE, o CMDh recomenda que essas autorizações de introdução no mercado sejam alteradas em conformidade.

Anexo II

**Alterações à informação de medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) a nível nacional**

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes da Informação do Medicamento (texto novo **sublinhado e a negrito**; texto apagado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.8

Deve(m) ser adicionada(s) a(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) no SOC (System Organ Class — Grupo Sistémico) “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” com uma frequência desconhecida: **Disfonia**

Folheto Informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Efeitos secundários com frequência desconhecida:

- **Alterações no som da voz (disfonia)**

Anexo III

Calendário para a implementação desta posição

Calendário para a implementação desta posição

Adoção da posição do CMDh:	Junho de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos à posição:	6 de agosto de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (envio da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	5 de outubro de 2016

Priloga I
Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom

Znanstveni zaključki

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

Skupno je bilo prejetih 12 primerov disfonije, vključno s primeri izzvenetja simptomov po prekinitvi zdravljenja in ponovitve ob ponovni uporabi. Predlagani mehanizem tega dogodka je glede na farmakološki učinek acitretina verjeten mehanizem, zato je treba disfonijo dodati v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila z neznano pogostnostjo.

Odbor PRAC je na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo acitretin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za acitretin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) acitretin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (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 acitretin, 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 dovoljenje(-a) 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 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo: **disfonija**

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:

- **spremembe glasu (disfonija)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	junij 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	6. avgust 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	5. oktober 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Kumulatiivisesti kaikkiaan 12 dysfonian tapausta on vastaanotettu, ja näiden tapausten joukossa on tapauksia, joissa oireet hävisivät altistuksen lopettamisen jälkeen (positive de-challenge) sekä tapauksia, joissa oireet uusivat, kun valmisteen käyttö aloitettiin uudelleen (positive re-challenge). Kohtaukselle esitetty mekanismi on uskottava mekanismi, kun otetaan huomioon asitretiinin farmakologiset vaikutukset ja siksi dysfonia tullaan lisäämään SmPC:n kohtaan 4.8 tuntemattomalla esiintymistiheydellä.

Kun huomioidaan arvioidu(i)ssa PSUR-raport(e)issa esitetyt tiedot, PRAC toteaa, että muutokset asitretiiniä sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat perusteltuja.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Asitretiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että asitretiiniä 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 asitretiiniä 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 **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokituksen kohtaan Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina esiintymistiheydeltään tuntemattomiin haittavaikutuksiin: **Dysfonia**

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta:

- **Äänihäiriöt (dysfonia)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnonhyväksyminen:	Kesäkuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	6. elokuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	5. lokakuuta 2016

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal 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 acitretin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

B'mod kumulattiv, daħlu total ta' 12-il każ ta' disfonja, fosthom każijiet ta' 'de-challenge' u ta' 're-challenge' pożittivi. Il-mekkaniżmu propost għall-episodju huwa mekkaniżmu plawsibbli meta jitqiesu l-effetti farmakoloġiċi ta' acitretin, u għaldaqstant, disfonja sejra tizzied fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC bi frekwenza mhux magħrufa.

Minhabba d-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) rivedut(i), il-PRAC qies li l-bidliet fit-tagħrif dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom acitretin huwa meħtieġa.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal acitretin is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza acitretin huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

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

Anness II

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

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

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali bi frekwenza mhix magħrufa: **Disfonja**

Fuljett ta' Tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa:

- **Bidliet fil-ħoss tal-vuċi (disfonja)**

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:	Ġunju 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	6 ta' Awwissu 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	5 ta' Ottubru 2016

Anexa I

**Motivele și concluziile științifice pentru modificarea termenilor
autorizației/autorizațiilor de introducere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare PRAC cu privire la raportul/rapoartele PSUR pentru acitretină, concluziile științifice sunt următoarele:

În mod cumulativ, un total de 12 cazuri de disfonie au fost primite, inclusiv cazuri pozitive de întrerupere a administrării și reexpunere la medicament. Având în vedere efectele farmacologice ale acitretinei, mecanismul propus pentru eveniment este un mecanism plauzibil, disfonia fiind astfel adăugată la secțiunea 4.8 din RCP, cu frecvență necunoscută.

Ținând cont de datele prezentate în raportul/rapoartele PSUR revizuit/e, PRAC a considerat că modificările informațiilor despre produs pentru produsele medicamentoase ce conțin acitretină au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice luate de PRAC.

Motivele pentru modificarea termenilor autorizației/autorizațiilor de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru acitretină, CMDh este de părere că raportul avantaje – riscuri în ceea ce privește produsul sau produsele medicamentoase ce conțin acitretină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse cu privire la informațiile despre produs.

CMDh concluzionează că autorizația/autorizațiile de introducere pe piață a produselor în scopul acestei singure evaluări PSUR ar trebui să fie modificată/modificate. În măsura în care alte produse medicamentoase ce conțin acitretină sunt în prezent autorizate în UE sau se află sub rezerva unor proceduri viitoare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca astfel de autorizații de introducere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări cu privire la informațiile despre produs ale produsului sau
produselor medicamentoase autorizate la nivel național**

Modificările care vor fi incluse în secțiunile relevante din Informațiile despre produs
(textul nou: **subliniat și cu caractere îngroșate**, textul șters: ~~țâiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie să fie adăugate la rubrica SOC (standardul asistenței)
„Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale cu frecvență necunoscută”: **disfonie**

Prospect

4. Efecte secundare posibile

Efecte secundare cu frecvență necunoscută:

- Modificări ale timbrului și intensității vocii (disfonie)

Anexa III

Calendarul de punere în aplicare a acestei poziții

Calendarul de punere în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	iunie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor poziției către autoritățile naționale competente:	6 august 2016
Punerea în aplicare a poziției de către statele membre (trimiterea modificării de către titularul autorizației de introducere pe piață):	5 octombrie 2016

Legendă:

- PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență
- PSUR = Periodic Safety Update Report = raport periodic actualizat privind siguranța
- SmPC = Summary of Product Characteristics = RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)
- CMDh = Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = Grupul de coordonare pentru recunoaștere mutuală și proceduri descentralizate – uz uman

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) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor acitretine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Cumulatief zijn er in totaal 12 gevallen van dysfonie ontvangen, inclusief gevallen van positieve dechallenge en rechallenge. Het mechanisme dat wordt voorgesteld voor het voorval is, gezien de farmacologische werking van acitretine, een plausibel mechanisme en derhalve dient dysfonie te worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van de Samenvatting van de productkenmerken, met als frequentie 'niet bekend'.

Op basis van de gepresenteerde gegevens in de beoordeelde PSUR('s) is het PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die acitretine bevatten, gerechtvaardigd zijn.

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 acitretine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) acitretine 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 acitretine 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 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen, met als frequentie 'niet bekend':

Dysfonie

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Bijwerkingen met onbekende frequentie:

- **Veranderingen in stemgeluid (dysfonie)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juni 2016
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 augustus 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	5 oktober 2016

Príloha I

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

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov PRAC o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku PSUR pre acitretín, sú vedecké závery nasledovné:

Spolu bolo prijatých 12 prípadov dysfónie vrátane prípadov pozitívneho výskytu nežiaducich udalostí po ukončení a opätovnom obnovení dávkovania. Mechanizmus navrhnutý pre danú udalosť je hodnoverným mechanizmom prihliadajúcim na farmakologické účinky acitretínu, a preto bude dysfónia pridaná do časti 4.8 súhrnnu charakteristických vlastností lieku s neznámou frekvenciou výskytu.

Z hľadiska údajov prezentovaných v revidovaných dokumentoch PSUR výbor PRAC dospel k záveru, že zmeny v informáciách o lieku obsahujúcich acitretín sú oprávnené.

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 acitretín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) acitretín 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 acitretín, 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 je **podčiarknutý a tučným písmom**, odstránený text je ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.8

Nasledujúce nežiaduce reakcie je potrebné pridať do časti SOC – Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína s neznámou frekvenciou: **Dysfónia**

Písomná informácia pre používateľa

4. Možné vedľajšie účinky

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou:

– **Zmeny zvuku hlasu (dysfónia)**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Jún 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	6. augusta 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	5. októbra 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 acitretina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En el análisis acumulado se han recibido 12 casos de disfonía, incluidos casos de retirada y reexposición positiva. El mecanismo de aparición de la reacción es plausible teniendo en cuenta los efectos farmacológicos de la acitretina y, por tanto, la disfonía se añadirá a la sección 4.8 de la ficha técnica con una frecuencia no conocida.

Por tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen acitretina estaban justificados.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para acitretina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acitretina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar 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 acitretina 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 en la información del producto para el medicamento autorizado 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~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas al Sistema de clasificación de órganos, en trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, con una frecuencia no conocida: **Disfonía**

Prospecto

4. Posibles efectos adversos

Efectos adversos con una frecuencia no conocida:

- **Cambios en el tono de voz (disfonía)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Junio de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6 /08/ 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	5/10/2016