



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 September 2016
EMA/690455/2016
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: doxazosin

Procedure no.: PSUSA/00001169/201512



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 doxazosin, the scientific conclusions are as follows:

There were respectively 62 cases and 5 cases of priapism reported cumulatively and during the reporting period of this PSUR. Priapism is an adverse reaction to doxazosin listed in section 4.8 of the Product Information with a frequency of very rare. In line with the European Urology Guidelines of Priapism from 2013, priapism is an emergency condition and immediate medical treatment is a key important risk minimisation factor, since ischaemic priapism lasting more than 4 hours may result in permanent erectile dysfunction, penile tissue damage and permanent loss of potency. Based on the data presented in the PSUR, the PRAC considered that a warning should be added to the product information regarding urgent treatment of priapism.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing doxazosin 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 doxazosin the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing doxazosin 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 doxazosin 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 4.4

A warning should be added or revised as follows:

Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

“Priapism

Prolonged erections and priapism have been reported with alpha-1 blockers including doxazosin in post marketing experience. If priapism is not treated immediately, it could result in penile tissue damage and permanent loss of potency, therefore the patient should seek immediate medical assistance.”

Package Leaflet

- Section 4. Possible side effects

[...]

Very rare side effects

[...]

Persistent painful erection of the penis. Seek urgent medical advice.

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:	29 October 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	28 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 доксазозин, научните заключения са, както следва:

Имало е съответно 62 случая и 5 случая на приапизъм, съобщени кумулативно и по време на периода на докладване за този ПАДБ. Приапизъм е нежелана реакция на доксазозин, вписана в точка 4.8 на продуктова информация с честота „много редки“. В съответствие с указанията на Европейската асоциация по урология за приапизъм от 2013 г., приапизъм представлява спешно състояние и незабавното медицинско лечение е основен важен фактор за намаляване на риска до минимум, тъй като исхемичният приапизъм, продължаващ повече от 4 часа, може да доведе до трайна еректилна дисфункция, увреждане на тъканите на пениса и трайна загуба на потентност. Въз основа на данните, представени в ПАДБ, PRAC счита, че в продуктова информация трябва да се добави предупреждение относно спешното лечение на приапизма.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи доксазозин, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

CMDh достигна до становище, 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 доксазозин, 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 продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Трябва да се добави или промени предупреждението, както следва:

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

„Приапизъм

Съобщава се за продължителни ерекции и приапизъм при постмаркетинговия опит с алфа-1 блокери, включително доксазозин. Ако приапизмът не се лекува незабавно, той може да доведе до увреждане на тъканите на пениса и трайна загуба на потентност, поради което пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ.”

Листовка

- Точка 4. Възможни нежелани реакции

[...]

Много редки нежелани реакции

[...]

Продължителна болезнена ерекция на пениса. Спешно потърсете медицинска помощ.

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:	29 октомври 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	28 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) doxazosinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Celkem bylo hlášeno 62 případů priapismu; 5 případů bylo hlášeno během období hodnoceného v aktuální zprávě PSUR. Priapismus je nežádoucí účinek doxazosinu uváděný v bodě 4.8 informací o přípravku s četností velmi vzácně. V souladu s doporučeními Evropské urologické asociace týkajícími se priapismu z roku 2013 je priapismus považován za akutní stav. Ischemický priapismus trvající déle než 4 hodiny může vést k trvalé erektilní dysfunkci, poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence, proto je okamžité ošetření důležitým klíčovým faktorem minimalizujícím riziko následků. Na základě údajů prezentovaných ve zprávě PSUR považuje výbor PRAC za opodstatněné přidat k informacím o přípravku upozornění týkající se nutnosti akutního ošetření priapismu.

Proto z pohledu údajů uvedených v hodnocených zprávách PSUR považuje výbor PRAC změny v informacích o přípravku týkajících se léčivých přípravků obsahujících doxazosin za opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se doxazosinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících doxazosin 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 doxazosinu 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 ~~přeškrtnutý~~)>

<Souhrn údajů o přípravku>

Bod 4.4

Upozornění je třeba přidat nebo revidovat následujícím způsobem:

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

„Priapismus

Prodloužená erekce a priapismus byly během postmarketingového sledování hlášeny v souvislosti s léčbou alfa-1-blokátory, včetně doxazosinu. Pokud není priapismus léčen ihned, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence, proto musí pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.

<Příbalová informace>

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

[...]

Velmi vzácné nežádoucí účinky

[...]

Přetrvávající bolestivá erekce penisu. Vyhledejte akutní lékařské ošetření.

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:	29. října 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	28. 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 doxazosin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Der blev sammenlagt rapporteret om henholdsvis 62 tilfælde og 5 tilfælde af priapisme i løbet af rapporteringsperioden for denne PSUR. Priapisme er en bivirkning af doxazosin som er anført i pkt. 4.8 i produktresuméet med hyppigheden meget sjælden. I overensstemmelse med European Urology Guidelines of Priapism fra 2013 er priapisme en akut tilstand, og akut medicinsk behandling er en vigtig risikominimeringsfaktor eftersom iskæmisk priapisme i mere end 4 timer kan føre til permanent erektil dysfunktion, skader på det penile væv og permanent impotens. Baseret på oplysningerne i PSUR'en vurderer PRAC, at der skal tilføjes en advarsel i produktinformationen vedrørende omgående behandling af priapisme.

På baggrund af de fremlagte data i de gennemgåede PSUR'er, anser PRAC at ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder doxazosin, er berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende doxazosin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelse 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 produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé:

Pkt. 4.4

Følgende advarsel skal tilføjes eller ændres:

Produktresumé

- Pkt. 4.4

“Priapisme

Vedvarende erektioner og priapisme er blevet rapporteret post marketing med alfa-1 blokkere inklusive doxazosin. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens. Patienten skal omgående søge læge.”

Indlægsseddel

- Pkt. 4. Bivirkninger

[...]

Meget sjældne bivirkninger

[...]

Vedvarende smertefuld rejsning af penis. Søg omgående lægehjælp.

Bilag III
Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29. oktober 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	28. 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 Doxazosin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

62 Fälle von Priapismus wurden kumulativ und 5 Fälle während des Berichtszeitraums dieses PSUR gemeldet. Priapismus ist eine Nebenwirkung von Doxazosin, die in Abschnitt 4.8 der Fachinformation mit der Häufigkeit sehr selten aufgeführt wird. Gemäß der Leitlinie der europäischen urologischen Gesellschaft zu Priapismus aus dem Jahr 2013 stellt ein Priapismus einen Notfall dar. Eine sofortige ärztliche Behandlung ist wichtig für die Risikominimierung, da ein ischämischer Priapismus, der länger als 4 Stunden andauert, zu einer dauerhaften erektilen Dysfunktion, Schädigung von Penisgewebe und dauerhaftem Potenzverlust führen kann. Auf der Grundlage der im PSUR vorgelegten Daten ist der PRAC der Meinung, dass der Produktinformation ein Warnhinweis zu einer dringenden Behandlung eines möglichen Priapismus hinzugefügt werden sollte.

In Anbetracht der in den geprüften PSUR vorgelegten Daten ist der PRAC der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen zu Doxazosin-haltigen Arzneimitteln angebracht seien.

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 Doxazosin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Doxazosin 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 Doxazosin 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 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt oder geändert werden:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

„Priapismus

Bei Alpha-1-Blockern, wie z. B. Doxazosin, wurde im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung über Dauererektionen und Priapismus berichtet. Wenn ein Priapismus nicht umgehend behandelt wird, kann es zu einer Schädigung des Penistgewebes und dauerhaftem Potenzverlust kommen. Aus diesem Grund sollten betroffene Patienten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.“

Packungsbeilage

- Abschnitt 4. Mögliche Nebenwirkungen

[...]

Sehr seltene Nebenwirkungen

[...]

Schmerzhafte Dauererektion des Penis. Nehmen Sie umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch.

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:	29. Oktober 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. 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 δοξαζοσίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Υπήρξαν αντίστοιχα 62 και 5 περιστατικά πριαπισμού, τα οποία αναφέρθηκαν συνολικά και κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς αυτής της ΕΠΠΑ. . Ο πριαπισμός είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια της δοξαζοσίνης που αναφέρεται στην παράγραφο 4.8 των πληροφοριών προϊόντος με συχνότητα πολύ σπάνια. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες Ουρολογίας για τον Πριαπισμό του 2013, ο πριαπισμός είναι μια επείγουσα κατάσταση και η άμεση ιατρική αντιμετώπιση αποτελεί τον βασικό, σημαντικό παράγοντα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, καθώς ο ισχαιμικός πριαπισμός που διαρκεί περισσότερο από 4 ώρες ενδέχεται να οδηγήσει σε μόνιμη στυτική δυσλειτουργία, βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη ανικανότητα. Με βάση τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση στις πληροφορίες προϊόντος σχετικά με την επείγουσα αντιμετώπιση του πριαπισμού.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις ΕΠΠΑ που ανασκοπήθηκαν, η PRAC θεώρησε ότι απαιτούνταν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δοξαζοσίνη.

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 δοξαζοσίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δοξαζοσίνη 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 δοξαζοσίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται 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

Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ή να αναθεωρηθεί ως εξής:

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

«Πριαπισμός

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη λήψη άλφα-1 αποκλειστών, συμπεριλαμβανομένης της δοξαζοσίνης. Εάν ο πριαπισμός δεν θεραπευτεί άμεσα, ενδέχεται να οδηγήσει σε βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας, συνεπώς ο ασθενής θα πρέπει να αναζητά άμεση ιατρική βοήθεια.»

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[...]

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

[...]

Επίμονη, επώδυνη στύση του πέους. Αναζητήστε επείγουσα ιατρική συμβουλή.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	29 Οκτωβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	28 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 doxazosina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se identificaron 62 casos de priapismo obtenidos del acumulado de datos de doxazosina y 5 casos durante el período de referencia de este IPS. El priapismo es una reacción adversa a doxazosina que figura en la sección 4.8 de la información del producto con una frecuencia muy rara. En consonancia con las Directrices de la Asociación Europea de Urología sobre priapismo de 2013, el priapismo es una urgencia médica y el tratamiento inmediato es un factor importante clave para minimizar el riesgo, ya que el priapismo isquémico de más de 4 horas de duración puede producir disfunción eréctil permanente, daño tisular del pene y pérdida permanente de la función eréctil. Teniendo en cuenta los datos presentados en el IPS, el PRAC consideró que se debe añadir una advertencia a la información del producto en relación con el tratamiento urgente del priapismo.

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

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 doxazosina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) doxazosina 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 doxazosina 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 4.4

Se debe añadir o corregir una advertencia de la siguiente manera:

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

«Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con alfa-1-bloqueantes como la doxazosina en la experiencia poscomercialización . Si el priapismo no se trata de inmediato, se puede producir daño tisular del pene y pérdida permanente de la función eréctil, por lo que el paciente debe acudir al médico inmediatamente.»

Prospecto

- Sección 4. Posibles efectos adversos

[...]

Efectos adversos muy raros

[...]

Erección del pene persistente y dolorosa. Consulte a un médico urgentemente.

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:	29/10/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	28/12/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Perioodilistes ohutusaruannetes kokku ja aruandlusperioodi jooksul teatati vastavalt 62 ja 5 priapismi juhust. Priapism on doksasosiini kõrvaltoime, mis on loetletud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8, selle esinemissagedus on väga harv. Lähtuvalt Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni juhustest priapismi kohta aastast 2013 on priapism erakorraline seisund ning kohene meditsiiniline ravi on riskifaktori võtmetähtsusega vähendaja. Isheemiline priapism, mis kestab kauem kui 4 tundi, võib põhjustada püsivat erektilset düsfunktsiooni, peenise koekahjustust ja püsivat impotentsust. Võttes arvesse perioodiliste ohutusaruannete andmeid, tuli ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et ravimiteabesse tuleb lisada hoiatus seoses priapismi viivitamatu ravi vajadusega.

Seega on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et perioodiliste ohutusaruannete hindamise alusel tuleb teha muudatus doksasosiini sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetes.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Doksasosiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et doksasosiini 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 doksasosiini 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 läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Hoiatus tuleb lisada või sõnastada järgmiselt.

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

„Priapism

Koos alfa-1 blokaatorite, sh doksasosiini kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud pikaajalise erektsiooni ja priapismi juhtumitest. Kui priapismi ei ravita kohe, võib see põhjustada peenise koekahjustust ja püsivat impotentsust, mistõttu peab patsient pöörduma viivitamatult arsti poole.“

Pakendi infoleht

- Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

[...]

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

[...]

Püsiv valulik peenise erektsioon. Pöörduge erakorralise meditsiini osakonda.

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: september 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29. oktoober 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	28. detsember 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Priapismitapauksia on raportoitu 62 kumulatiivisesti ja 5 tämän PSUR:n raportointijakson aikana. Priapismi on doksatsosiinin haittavaikutus, joka on mainittu valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 esiintymistiheydellä hyvin harvinainen. Priapismia koskevan Euroopan urologiyhdistyksen suosituksen (2013) mukaan priapismi on kiireellistä hoitoa vaativa tila ja välitön lääkärihoito on tärkein riskiä pienentävä tekijä, koska yli 4 tuntia kestävä iskeeminen priapismi voi johtaa pysyvään erektiohäiriöön, peniksen kudonvaurioon ja potenssin pysyvään menetykseen. PSUR:ssa esitettyjen tietojen perusteella PRAC päätyi siihen, että valmistetietoihin on lisättävä priapismin kiireellisen hoidon tarpeesta kertova varoitus.

Ottaen huomioon arvioitujen määräaikaisten turvallisuusraporttien tiedot PRAC katsoi, että doksatsosiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehdyt muutokset olivat perusteltuja.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Doksatsosiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että doksatsosiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino 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 doksatsosiinia 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)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Varoitus on lisättävä tai sitä on korjattava seuraavasti:

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

”Priapismi

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyneitä erektioita ja priapismia alfa-1-salpaajien, doksatsosiini mukaan lukien, käytön yhteydessä. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, se voi johtaa peniksen kudonvaurioon ja pysyvään potenssin menetykseen. Tämän vuoksi potilaan on hakeuduttava heti lääkäriin.”

Pakkausseloste

- Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

[...]

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

[...]

Peniksen pitkäaikainen kivulias erektio. Hakeudu välittömästi lääkäriin.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	29.10.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	28.12.2016

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 concernant la doxazosine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Respectivement 62 cas et 5 cas de priapisme ont été rapportés consécutivement et au cours de la période de déclaration de ce PSUR. Le priapisme est un effet indésirable lié à la doxazosine répertorié dans la rubrique 4.8 de l'information produit à une fréquence définie comme étant très rare. Conformément aux recommandations de l'Association européenne d'urologie sur le priapisme datant de 2013, le priapisme est considéré comme une pathologie critique et un traitement médical immédiat représente un important facteur de minimisation du risque. En effet, le priapisme ischémique durant plus de 4 heures peut conduire à un dysfonctionnement érectile permanent, à des lésions du tissu pénien et à une impuissance permanente. En fonction des données présentées dans ce PSUR, le PRAC a considéré qu'il était nécessaire d'ajouter une mise en garde à l'information produit concernant le traitement urgent du priapisme.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le(s) PSUR examiné(s), le PRAC a considéré que des changements de l'information produit des médicaments contenant de la doxazosine étaient justifiés.

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 à la doxazosine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la doxazosine 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 modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la doxazosine 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 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée ou modifiée de la façon suivante :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

« Priapisme

Des cas d'érections prolongées et de priapisme ont été rapportés avec des médicaments alpha-1 bloquants, dont la doxazosine, après leur mise sur le marché. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut conduire à des lésions du tissu pénien et à une impuissance définitive. Par conséquent, le patient doit immédiatement consulter un médecin. »

<Notice>

- Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[...]

Effets indésirables très rares

[...]

Érection du pénis douloureuse et prolongée. Consultez immédiatement un médecin.

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 :	29 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) :	28 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 doksazosin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Prijavljena su kumulativno 62 slučaja, odnosno 5 slučajeva prijavizma tijekom izvještajnog razdoblja ovog PSUR-a. Prijapizam je nuspojava doksazosina navedena u dijelu 4.8 informacija o lijeku s vrlo rijetkom učestalošću. U skladu s Europskim urološkim smjernicama za prijavizam iz 2013., prijavizam je hitno stanje te je hitno medicinsko liječenje faktor minimizacije rizika od ključne važnosti jer ishemijski prijavizam u trajanju duljem od 4 sata može rezultirati trajnom erektilnom disfunkcijom, oštećenjem tkiva penisa i trajnim gubitkom potencije. Na temelju podataka prikazanih u PSUR-u, PRAC smatra da je potrebno dodati upozorenje u informacije o lijeku u vezi hitnog liječenja prijavizma.

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanom PSUR-u (PSUR-evima), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže doksazosin 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 doksazosin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) doksazosin 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 doksazosin, 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 ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Potrebno je dodati ili revidirati upozorenje na sljedeći način:

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

„Prijapizam

Produljene erekcije i prijavizam prijavljeni su sa alfa-1 blokatorima uključujući doksazosin nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se prijavizam ne liječi odmah, mogao bi uzrokovati oštećenje tkiva penisa i trajni gubitak potencije, stoga bolesnik mora zatražiti hitnu liječničku pomoć.“

Uputa o lijeku

- Dio 4. Moguće nuspojave

[...]

Vrlo rijetke nuspojave

[...]

Trajna bolna erekcija penisa. Potražite hitnu liječničku pomoć.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. listopada 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	28. prosinca 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a doxazozinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A PSUR jelentési időszakában 5, összesen pedig 62 priapizmos esetről számoltak be. A priapizmus a doxazozin egyik mellékhatása, amely az Alkalmazási előírás 4.8 pontjában nagyon ritka gyakoriságúként szerepel. Az Európai Urológiai Társaság (EAU) priapizmusra vonatkozó 2013-as útmutatója alapján a priapizmus sürgősségi állapot, az azonnali orvosi ellátás pedig kulcsfontosságú kockázatcsökkentő tényező, hiszen a több mint 4 órán át fennálló ischaemiás priapizmus állandó merevedési zavarokhoz, a pénisz szöveteinek károsodásához és a potencia tartós elvesztéséhez vezethet. A PSUR-ban bemutatott adatok alapján a PRAC álláspontja szerint az alkalmazási előírást ki kell egészíteni a priapizmus sürgős ellátására vonatkozó figyelmeztetéssel.

A PRAC a PSUR-ban bemutatott adatok áttekintése után tehát úgy véli, szükség van a doxazozin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásának módosítására.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A doxazozinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a doxazozin hatóanyagot 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, doxazozint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az Európai Unióban, 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

4.4 pont

Figyelmeztetést kell a szöveghez adni vagy a meglévőt módosítani az alábbiak szerint:

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

„Priapizmus

Tartós erekcióról és priapizmusról számoltak be az alfa-1-blokkolók, köztük a doxazozin kapcsán a forgalomba hozatalt követően. Amennyiben a priapizmust nem kezelik azonnal, az a pénisz szöveteinek károsodásához és a potencia tartós elvesztéséhez vezethet, ezért a beteg kérjen azonnal orvosi segítséget.”

Betegtájékoztató

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

[...]

Nagyon ritka mellékhatások

[...]

A pénisz tartós fájdalmas merevedése. Azonnal forduljon orvoshoz.

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 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. december 28.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Tilkynnt var um 62 tilvik og 5 tilvik um sístöðu reður (sístinningu), samanlagt á tilkynningatímabili þessarar samantektar um öryggi lyf (PSUR). Sístaða reðurs er aukaverkun doxazosin sem fram kemur í kafla 4.8 í lyfjaupplýsingunum með tíðnina kemur örsjaldan fyrir. Í samræmi við European Urology Guidelines of Priapism (leiðbeiningar Evrópusamtaka þvaghæralækninga um sístöðu reðurs) frá 2013 er sístaða reðurs neyðarástand og tafarlaus lækni meðferð er lykilatriði í því að lágmarka áhættu, þar sem sístaða reðurs vegna blóðþurrðar sem varir lengur en í 4 klst. getur valdið varanlegri rístruflun, vefjaskemmdum í reðri og varanlegum getumissi. Byggt á gögnunum sem sett eru fram í PSUR telur PRAC að bæta skuli í lyfjaupplýsingarnar varnaðarorðum um tafarlausa meðferð við sístöðu reðurs.

Því telur PRAC, í ljósi þeirra gagna sem lögð voru fram í endurskoðaðri samantekt um öryggi lyfs, að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda doxazosin hafi verið réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir doxazosin telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda doxazosin, 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 doxazosin 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

Kaflí 4.4

Bæta skal við eða breyta varnaðarorðum sem hér segir:

Samantekt um öryggi lyfs

- Kaflí 4.4

„Sístaða reðurs (sístinning)

Tilkynnt hefur verið um langvarandi ris og sístöðu reðurs með alfa-1 blokkum, m.a. doxazosini eftir markaðssetningu. Ef sístaða reðurs er ekki meðhöndluð tafarlaust, getur það valdið vefjaskemmdum í reðri og varanlegum getumissi, þess vegna ætti sjúklingurinn að leita lækniástoðar tafarlaust.“

Fylgiseðill

- Kaflí 4. Hugsanlegar aukaverkanir

[...]

Koma örsjaldan fyrir

[...]

Þrálát sársaukafullt stinning lims. Leitið lækniástoðar tafarlaust.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	29. október 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	28. 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*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per doxazosina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sono stati riportati rispettivamente 62 casi e 5 casi di priapismo complessivamente e durante il periodo di reporting di questo PSUR. Il priapismo è una reazione avversa alla doxazosina elencata nel paragrafo 4.8 delle informazioni sul medicinale, con una frequenza molto rara. In linea con le *European Urology Guidelines of Priapism* del 2013, il priapismo è una condizione di emergenza e un trattamento medico immediato è un fattore importante chiave per ridurre al minimo il rischio: un priapismo ischemico che duri più di 4 ore può determinare una disfunzione erettile permanente, danni ai tessuti del pene e perdita permanente di potenza. Sulla base dei dati presentati nel PSUR, il PRAC ha ritenuto che sia necessario aggiungere un'avvertenza alle informazioni sul prodotto relativa alla necessità di trattamento urgente in caso di priapismo.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nei PSUR rivisti, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificate modifiche alle informazioni sui medicinali contenenti doxazosina.

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 doxazosina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti doxazosina 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 doxazosina, 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 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta o revisionata come segue:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

“Priapismo

Nell’esperienza post-marketing, sono stati riportati erezioni prolungate e priapismo con alfa-1 bloccanti, compresa la doxazosina. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, potrebbe determinare un danno ai tessuti del pene e la perdita permanente della potenza pertanto, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico.”

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4. Possibili effetti collaterali

[...]

Effetti indesiderati molto rari

[...]

Erezione dolorosa persistente del pene. Rivolgersi immediatamente a un medico.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29 ottobre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28 dicembre 2016

I priedas

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

Mokslinės išvados

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

Apie priapizmo atvejus gauti iš viso 62 pranešimai, iš kurių 5 – šio *PASP* pranešimų teikimo laikotarpiu. Priapizmas yra nepageidaujama reakcija į doksazosiną, nurodyta preparato informacinių dokumentų 4.8 skyriuje kaip labai retas poveikis. 2013 m. Europos urologų draugijos gairėse rašoma, kad priapizmas – tai kritinė būklė ir nedelsiamas medicininis gydymas yra pagrindinis ir svarbiausias rizikos sumažinimo veiksnys, nes ilgiau nei 4 valandas užsitęsęs išeminis priapizmas gali sukelti negrįžtamą erekcijos disfunkciją, varpos audinių pažeidimą ir negrįžtamą potencijos praradimą. Atsižvelgdamas į *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų informacinius dokumentus reikia papildyti įspėjimu dėl nedelsiamo priapizmo gydymo.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtuose *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kuriuose yra doksazosino, informacinius dokumentus.

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 doksazosino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ių), kurio (-ių) sudėtyje yra doksazosino, 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 doksazosino, 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:

4.4 skyrius

Įspėjimą reikia įterpti arba reformuluoti taip:

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

„Priapizmas

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką pranešta apie ilgalaikės erekcijos ir priapizmo atvejus, susijusius su alfa-1 adrenoreceptorių blokatorių, įskaitant doksazosiną, vartojimu. Jeigu priapizmas negydomas nedelsiant, gali būti pažeisti varpos audiniai ir negrįžtamai išnykti potencija, todėl pacientas nedelsdamas turi kreiptis pagalbos į medikus.“

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

[...]

Labai retas šalutinis poveikis

[...]

Ilgalaikis skausmingas varpos sustandėjimas (erekcija). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. spalio 29 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. gruodžio 28 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 doksazosīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Kumulatīvi un šī PADZ pārskata periodā tika ziņots attiecīgi par 62 un 5 priapisma gadījumiem. Priapisms ir nevēlama doksazosīna blakusparādība, kas minēta zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ar sastopamības biežumu “ļoti reti”. Saskaņā ar 2013. gada Eiropas Urologu priapisma vadlīnijām priapisms ir ārkārtas stāvoklis, un galvenais svarīgais riska samazināšanas faktors ir neatliekamā medicīniskā palīdzība, jo išēmiskais priapisms, kas ilgst vairāk par 4 stundām, var izraisīt pastāvīgu erektilo disfunkciju, dzimumlocekļa audu bojājumu un pastāvīgu potences zudumu. Pamatojoties uz PADZ sniegtajiem datiem, *PRAC* nolēma, ka zāļu aprakstā ir jāiekļauj brīdinājums par nepieciešamību priapisma gadījumā nekavējoties saņemt ārstēšanu.

Tāpēc, ņemot vērā datus, kas sniegti izskatītajā PADZ, *PRAC* nolēma, ka šo izmaiņu ieviešana doksazosīnu saturošo zāļu informācijā ir pamatota.

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 doksazosīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu doksazosīnu, 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 doksazosīnu, 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

4.4. apakšpunkts

Brīdinājums ir jāpievieno vai jāgroza sekojoši:

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

“Priapisms

Lietojot alfa-1 blokatorus, ieskaitot doksazosīnu, pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu. Ja priapisms netiek nekavējoties ārstēts, tas var izraisīt dzimumlocekļa audu bojājumu un pastāvīgu potences zudumu, tāpēc pacientam ir nekavējoties jāsaņem medicīniskā palīdzība.”

Lietošanas instrukcija

- 4. apakšpunkts. Iespējamās blakusparādības

[...]

Loti retas blakusparādības

[...]

Pastāvīga sāpīga dzimumlocekļa erekcija. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada septembris, <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 29. oktobris
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 28. decembris

Anness I

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

Konkluzjonijiet xjentifiċi

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

Kien hemm rispettivament 62 każ u 5 każijiet ta' prijapiżmu rrappurtati b'mod kumulattiv u matul il-perjodu ta' rappurtar ta' dan il-PSUR. Il-prijapiżmu huwa reazzjoni avversa għal doxazosin elenkata f'sezzjoni 4.8 tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott bi frekwenza ta' rari hafna. B'konformità mal-Linji Gwida tal-Uroloġija Ewropej tal-Prijapiżmu mill-2013, il-prijapiżmu huwa kundizzjoni ta' emerġenza u kura medika immedjata hija fattur ewlieni importanti ta' minimizzazzjoni tar-riskju, peress li l-prijapiżmu iskemiku li jdum aktar minn 4 sigħat jista' jirriżulta f'disfunzjoni erettili permanenti, ħsara fit-tessut tal-pene u telf permanenti tal-potenza. Abbażi tad-data ppreżentata fil-PSUR, il-PRAC qies li għandha tizzied twissija mal-infurmazzjoni tal-prodott rigward kura urġenti ta' prijapiżmu.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC qies li bidla fl-infurmazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom doxazosin kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal doxazosin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom doxazosin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-infurmazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni 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 doxazosin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti 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 awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li ghandhom ikunu inkluzi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott:

Sezzjoni 4.4

Ghandha tiżdied jew tiġi riveduta twissija kif ġej:

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

“Prijapiżmu

Ġew irrappurtati erezzjonijiet fit-tul u prijapiżmu b'imblokkaturi ta' alpha-1, inkluz doxazosin, fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Jekk il-prijapiżmu ma jiġix ikkurat minnufih, dan jista' jirriżulta fi hsara fit-tessut tal-pene u f'telf permanenti tal-potenza, ghalhekk il-pazjent ghandu jfittex assistenza medika minnufih.”

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli

[...]

Effetti sekondarji rari hafna

[...]

Erezzjoni b'uġigh persistenti tal-pene. Fittex parir mediku urġenti.

Anness III

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

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Settembru 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	29 ta' Ottubru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	28 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) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor doxazosine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Er is respectievelijk melding gemaakt van 62 gevallen en 5 gevallen van priapisme, cumulatief en tijdens de rapportageperiode van deze PSUR. Priapisme is een bijwerking van doxazosine vermeld in rubriek 4.8 van de Productinformatie met als frequentie "zeer zelden". In lijn met de Europese richtlijnen van 2013 voor urologie over priapisme, is priapisme een dringende aandoening en onmiddellijke medische behandeling is een zeer belangrijke risicobeperkende factor, aangezien ischemisch priapisme dat langer dan 4 uur duurt kan leiden tot permanente erectiestoornis, beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie. Gebaseerd op de in de PSUR gepresenteerde gegevens, is het PRAC van mening dat een waarschuwing dient te worden toegevoegd aan de productinformatie met betrekking tot de dringende behandeling van priapisme.

Met het oog op de voorgelegde gegevens in de beoordeelde PSUR('s) was het PRAC daarom van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die doxazosine 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 doxazosine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) doxazosine 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 doxazosine 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 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd of aangepast:

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

“Priapisme

Langdurige erecties en priapisme zijn op basis van postmarketingervaring gemeld met alfa-1-blokkers, waaronder doxazosine. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie. De patiënt dient daarom onmiddellijk medische hulp in te roepen.”

Bijsluiter

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

[...]

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

[...]

Aanhoudende, pijnlijke erectie van de penis. Zoek onmiddellijk medische hulp.

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:	29 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):	28 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 doksazosin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Det ble rapportert om henholdsvis 62 og 5 tilfeller av priapisme kumulativt og under rapporteringsperioden av denne periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR). Priapisme er en bivirkning av doksazosin og angitt i pkt. 4.8 i produktinformasjonen, under frekvenskategorien svært sjeldne bivirkninger. I henhold til europeiske urologiretningslinjer for priapisme fra 2013, er priapisme en akutt tilstand der øyeblikkelig medisinsk behandling er en viktig risikominimerende faktor. Iskemisk priapisme som varer i mer enn 4 timer kan føre til permanent erektil dysfunksjon, skader på penisvev og permanent potenstap. Basert på data fra PSUR har PRAC vurdert det slik at en advarsel bør legges til i produktinformasjonen vedrørende rask behandling av priapisme.

Baser på dataene presentert i den/de gjennomgåtte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) fant derfor PRAC at det var behov for å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder doksazosin.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen 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 ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Punkt 4.4

En advarsel bør revideres slik:

Preparatomtale

- Punkt 4.4

”Priapisme

Etter markedsføring er forlenget ereksjon og priapisme rapportert med alfa-1-blokkere, inkludert doksazosin. Hvis ikke priapisme behandles umiddelbart, kan det resultere i skader på penisvev og permanent potenstap, og derfor bør pasienten oppsøke lege umiddelbart.”

Pakningsvedlegg

- Punkt 4: Mulige bivirkninger

[...]

Svært sjeldne bivirkninger

[...]

Vedvarende smertefull ereksjon i penis. Oppsøk lege umiddelbart.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	29/10/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaber sender inn endringssøknad):	28/12/2016

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 doksazosyny, wnioski naukowe są następujące:

Łącznie zgłoszono 62 przypadki priapizmu, w tym 5 przypadków w okresie objętym niniejszym raportem PSUR. Priapizm jest wymienionym w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego działaniem niepożądanym doksazosyny, występującym bardzo rzadko. Według wydanych w 2013 roku *Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczących priapizmu*, priapizm jest stanem nagłym i pilna interwencja medyczna jest zasadniczym czynnikiem minimalizacji zagrożenia, ponieważ priapizm niedokrwienny trwający dłużej niż 4 godziny może spowodować trwałe zaburzenia erekcji, uszkodzenie tkanek prącia i trwałą utratę potencji. Na podstawie danych przedstawionych w raporcie PSUR komitet PRAC uznał, że do druków informacyjnych produktów leczniczych należy dodać ostrzeżenie dotyczące konieczności leczenia priapizmu w trybie pilnym.

Dlatego też, biorąc pod uwagę dane przedstawione w ocenianym raporcie PSUR, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających doksazosynę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących doksazosyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną doksazosynę 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 doksazosynę 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 4.4

Należy dodać ostrzeżenie lub poprawić w następujący sposób:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

„Priapizm

W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu leków alfa-adrenolitycznych, w tym doksazosyny, notowano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu, związane ze stosowaniem tych substancji.

Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast skorzystać z pomocy medycznej.”

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane
[...]

Bardzo rzadkie działania niepożądane

[...]

Długo utrzymujący się, bolesny wzwód. Należy pilnie zasięgnąć porady lekarskiej.

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:	29 października 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	28 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 a doxazosina, as conclusões científicas são as seguintes:

Foram notificados respetivamente 62 casos e 5 casos de priapismo cumulativamente e durante o período de notificação deste RPS. O priapismo é uma reação adversa à doxazosina listada na secção 4.8 da informação do produto com frequência de muito raro. De acordo com as Orientações Europeias de Urologia de 2013 para o Priapismo, o priapismo é uma condição de urgência e o tratamento médico imediato é um fator importante e crucial para a minimização do risco, uma vez que o priapismo isquémico com uma duração superior a 4 horas pode resultar em disfunção erétil permanente, lesões no tecido peniano e perda permanente de potência. Com base nos dados apresentados no RPS, o PRAC considerou que deve ser adicionada uma advertência à informação do produto relativamente ao tratamento urgente do priapismo.

Deste modo, tendo em consideração os dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que se justificavam as alterações na informação do medicamento de medicamentos contendo doxazosina.

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 doxazosina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm doxazosina 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 doxazosina 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 ~~asurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

As advertências devem ser revistas do seguinte modo:

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

“Priapismo

Foram notificados casos de ereções prolongadas e priapismo com bloqueadores alfa-1, incluindo a doxazosina, no período pós-comercialização. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode causar lesões do tecido peniano e perda permanente de potência, pelo que o doente deve procurar assistência médica de imediato.”

Folheto Informativo

- Secção 4. Efeitos secundários possíveis

[...]

Efeitos secundários muito raros

[...]

Ereção persistente e dolorosa do pénis. Procure aconselhamento médico urgente.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente recomendação

Calendário para a implementação da presente recomendação

Adoção da recomendação do CMDh:	Reunião do CMDh de 09/2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da recomendação:	29/10/2016
Implementação da recomendação pelos Estados Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	28/12/2016

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 doxazosin, concluziile științifice sunt următoarele:

Au existat 62 de cazuri și respectiv 5 cazuri de priapism raportate cumulativ și în timpul perioadei de raportare pentru acest RPAS. Priapismul este o reacție adversă la doxazosin enumerată la pct. 4.8 din cadrul informațiilor referitoare la medicament, cu o frecvență foarte rară. Conform orientărilor europene privind urologia legate de priapism din 2013, priapismul este o afecțiune considerată urgență medicală, iar tratamentul medical imediat reprezintă un factor-cheie esențial de reducere a riscului, având în vedere că priapismul ischemic cu o durată mai mare de 4 ore poate duce la disfuncție erectilă permanentă, deteriorarea țesutului penian și pierderea permanentă a potenței. Având în vedere datele prezentate în RPAS, PRAC a considerat că informațiile referitoare la medicament trebuie modificate prin adăugarea unei atenționări privind tratamentul de urgență al priapismului.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin doxazosin sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

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

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 doxazosin 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. 4.4

Trebuie adăugată sau revizuită o atenționare după cum urmează:

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

„Priapism

La utilizarea medicamentelor alfa1-blocante, inclusiv doxazosin, au fost raportate erecții prelungite și priapism, în cadrul experienței după punerea pe piață. Dacă priapismul nu este tratat imediat, acesta poate duce la deteriorarea țesutului penian și la pierderea permanentă a potenței. Prin urmare, pacientul trebuie să solicite asistență medicală imediată.”

Prospect

- Pct. 4. Reacții adverse posibile

[...]

Reacții adverse foarte rare

[...]

Erecție persistentă și dureroasă a penisului. Solicitați asistență medicală de urgență.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	septembrie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	29 octombrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	28 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><PSURs>) pre doxazosín sú vedecké závery nasledovné:

Kumulatívne bolo hlásených 62 prípadov priapizmu a počas obdobia hlásenia tejto PSUR 5 prípadov. Priapizmus je nežiaduca reakcia na doxazosín uvedená v časti 4.8 informácií o lieku s veľmi zriedkavou frekvenciou výskytu. Podľa Európskych urologických usmernení o priapizme z roku 2013 je priapizmus urgentným stavom a kľúčovým faktorom minimalizácie rizika je okamžitá liečba, pretože ischemický priapizmus trvajúci dlhšie ako 4 hodiny môže viesť k trvalej poruche erekcie, poškodeniu tkanív penisu a trvalej strate potencie. Na základe údajov uvedených v PSUR, PRAC usúdil, že do informácií o lieku by sa malo pridať varovanie ohľadom urgentnej liečby priapizmu.

Preto, s ohľadom na údaje prezentované v kontrolovaných PSUR, PRAC uvážil, že zmeny informácií o liekoch obsahujúcich doxazosín 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 doxazosín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku <liekov> obsahujúceho <obsahujúcich> doxazosín 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 doxazosín, 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 4.4

Malo by byť pridané varovanie alebo by malo byť upravené nasledovne:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

„Priapizmus

U alfa-1 blokátorov, vrátane doxazosínu, boli po uvedení na trh hlásené predĺžené erekcie a priapizmus. Ak sa priapizmus nelieči okamžite, môže viesť k poškodeniu tkanív penisu a trvalej strate potencie. Preto by mal pacient vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.“

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4. Možné vedľajšie účinky

[...]

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

[...]

Pretrvávajúca bolestivá erekcia penisu. Vyhľadajte urgentnú lekársku pomoc.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh, september 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	29. október 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	28. december 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev 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 doksazosin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Kumulativno in v obdobju poročanja tega poročila PSUR so poročali o 62 oziroma 5 primerih priapizma. Priapizem je neželeni učinek doksazosina, naveden v poglavju 4.8 informacij o zdravilu in je naveden z zelo redko pogostnostjo. V skladu z Evropskimi urološkimi smernicami zdravljenja priapizma iz leta 2013 (European Urology Guidelines of Priapism) je priapizem nujno stanje, takojšnje zdravljenje pa je ključen dejavnik zmanjševanja tveganja, saj lahko ishemični priapizem, ki traja več kot 4 ure, povzroči trajno erektilno disfunkcijo, poškodbe tkiva penisa in trajno izgubo potence. Na osnovi podatkov, predstavljenih v poročilu PSUR, je odbor PRAC sklenil, da je informacijam o zdravilu treba dodati opozorilo o nujnem zdravljenju priapizma.

Zato je odbor PRAC na podlagi podatkov, ki so jih predstavili v pregledanih poročilih PSUR, sklenil, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo doksazosin, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za doksazosin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo doksazosin, 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 poročila PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo doksazosin, 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 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 4.4

Opozorilo je treba dodati ali spremeniti kot sledi:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

"Priapizem

Po prihodu zdravila na trg so poročali o podaljšani erekciji in priapizmu v povezavi z uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1, vključno z doksazosinom. Če se priapizma ne zdravi takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in trajne izgube potence. Bolnik mora zato poiskati nujno medicinsko pomoč. "

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4: Možni neželeni učinki

[...]

Zelo redki neželeni učinki

[...]

Podaljšana boleča erekcija penisa. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	29. oktober 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	28. 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 doxazosin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Sammantaget rapporterades 62 fall av priapism varav 5 inträffade under rapporteringsperioden för denna PSUR. Priapism är en biverkning av doxazosin som anges i avsnitt 4.8 i produktinformationen med frekvensen ”mycket sällsynt”. I enlighet med de europeiska urologiriktlinjerna för priapism från 2013 är priapism ett akuttillstånd och omedelbar behandling är en avgörande riskminimerande faktor eftersom ischemisk priapism som varar i mer än 4 timmar kan leda till permanent erektil dysfunktion, skador på penisvävnaden och permanent impotens. Baserat på data som presenterats i den periodiska säkerhetsuppdateringen ansåg PRAC att en varning om behovet av omedelbar behandling av priapism ska läggas till i produktinformationen.

Med tanke på de data som presenterades i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller doxazosin är motiverade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för doxazosin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller doxazosin 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 doxazosin 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 4.4

En varning ska läggas till eller revideras på följande sätt:

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

”Priapism

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats vid användning av alfa-1-blockerare, inklusive doxazosin, efter marknadsintroduktionen. Om priapism inte behandlas omedelbart kan det leda till skador på penisvävnaderna och permanent impotens. Patienten ska därför söka vård omedelbart.”

Bipacksedel

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

[...]

Mycket sällsynta biverkningar

[...]

Ihållande smärtsam erektion. Sök vård omedelbart.

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:	29 oktober 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	28 december 2016