



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 March 2016
EMA/333075/2016
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: everolimus (indicated for rejection of transplanted organs)

Procedure no.: PSUSA/00010269/201507



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 PSURs for everolimus (indicated for rejection of transplanted organs), the scientific conclusions are as follows:

In conclusion, based on the review of data submitted within this single assessment procedure, the PRAC considered it necessary to update the SmPC as follows:

- Inclusion of '*menstrual disorder*' with frequency '*Common*' in the in section 4.8.

The frequency is based on clinical data presented in this current PSUR where 14 cases of amenorrhoea in 672 patients were reported compared to 0/289 in the control group.

- Inclusion of '*ovarian cyst*' with frequency '*Uncommon*' in the in section 4.8.

The frequency is based on clinical data presented in this current PSUR where 4 cases of ovarian cysts in approximately 1500 female patients were reported.

- Update of the section 4.6 with the inclusion of a wording highlighting that the potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown, however, male infertility and secondary amenorrhoea have been observed.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing everolimus 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 everolimus (indicated for rejection of transplanted organs) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) everolimus (indicated for rejection of transplanted organs) 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 everolimus (indicated for rejection of transplanted organs) 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 Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

- Section 4.6

The information on the use of everolimus in relation to fertility should be added as follows:

Fertility

There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors (see section 4.4, 4.8, and 5.3). **The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown, however, male infertility and secondary amenorrhoea have been observed.**

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC Reproductive system and breast disorders with the following frequencies:

1. Frequency: **Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)**

Menstrual disorder (including amenorrhoea and menorrhagia)

2. Frequency: **Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)**

Ovarian cyst

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

- Section: 4

Common: may affect up to 1 in 10 people

Menstrual disorders (including absent-or heavy periods)

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

Ovarian cysts

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	March 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	15 May 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	14 July 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 еверолимус (*everolimus*) (показан при отхвърляне на трансплантирани органи) научни заключения са, както следва:

В заключен

ие, въз основа на прегледа на данните, предоставени в тази процедура по единна оценка, PRAC счете за нужно да обнови кратката характеристика на продукта, както следва:

- Включване на „менструално нарушение“ с честота „чести“ в точка 4.8.

Честотата се основава на клинични данни, представени в настоящия периодичен доклад за безопасност, където са съобщени 14 случая на аменорея при 672 пациентки спрямо 0/289 в контролната група.

- Включване на „киста на яйчника“ с честота „нечести“ в точка 4.8.

Честотата се основава на клинични данни, представени в настоящия периодичен доклад за безопасност, където са съобщени 4 случая на кисти на яйчника при приблизително 1500 пациентки.

- Актуализиране на точка 4.6 с включване на текст, който изтъква, че потенциалът на еверолимус да причинява инфертилитет при мъжете и жените е неизвестен, но са наблюдавани мъжки инфертилитет и вторична аменорея.

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледаните периодични доклади за безопасност, PRAC счита, че промените в информацията за продукта на лекарствените продукти, съдържащи еверолимус, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за еверолимус (показан при отхвърляне на трансплантирани органи) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) еверолимус (показан при отхвърляне на трансплантирани органи), е благоприятно с предложените промени в продуктовата 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 еверолимус (показан при отхвърляне на трансплантирани органи), 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),
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст **е в подчертан и получер шрифт**, заличеният текст е зачертан)

- Точка 4.6

Информацията за употребата на еверолимус във връзка с фертилитета трябва да се добави, както следва:

Фертилитет

Има съобщения в литературата за обратима азоспермия и олигоспермия при пациенти, лекувани с mTOR инхибитори (вижте точка 4.4, 4.8 и 5.3). **Потенциалът на еверолимус да причинява инфертилитет при мъжете и жените е неизвестен, въпреки това са наблюдавани мъжки инфертилитет и вторична аменорея.**

- Точка 4.8

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в системо-органния клас „Нарушения на възпроизводителната система и гърдата“ със следните честоти:

1. Честота: **чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)**

Менструални нарушения (включително аменорея и менорагия)

2. Честота: **нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)**

Киста на яйчника

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е **в подчертан и получер шрифт**, заличеният текст е зачертан)

- Точка: 4

Чести: възможно е да засегнат не повече от 1 на 10 души

Менструални нарушения (включително липсваща или силна менструация)

Нечести: възможно е да засегнат не повече от 1 на 100 души

Кисти на яйчника

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	март 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	15 май 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 юли 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) everolimu (indikovaného k profylaxi odmítnutí transplantovaných orgánů) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě přezkumu údajů předložených v rámci tohoto postupu jednotného hodnocení došel výbor PRAC k názoru, že je třeba aktualizovat souhrn údajů o přípravku takto:

- Vložit do bodu 4.8 nežádoucí účinek „*poruchy menstruačního cyklu*“ s frekvencí „*časté*“.
Frekvence vychází z údajů z klinických studií uvedených v této zprávě PSUR, podle nichž bylo u 672 pacientek hlášeno 14 případů amenorey ve srovnání s 0 případy u 289 pacientek z kontrolní skupiny.
- Vložit do bodu 4.8 nežádoucí účinek „*ovariální cysta*“ s frekvencí „*méně časté*“.
Frekvence vychází z údajů z klinických studií uvedených v této zprávě PSUR, podle nichž byly hlášeny mezi přibližně 1 500 pacientkami 4 případy ovariálních cyst.
- Aktualizovat bod 4.6 vložení formulace poukazující na to, že není znám potenciál everolimu způsobovat u pacientů a pacientek infertilitu, avšak že byla pozorována infertilita u mužů a sekundární amenorea.

Výbor PRAC proto dospěl s přihlédnutím k údajům uvedeným v přezkoumávané zprávě PSUR k závěru, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících everolimus jsou nezbytné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se everolimu (indikovaného k profylaxi odmítnutí transplantovaných orgánů) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících léčivou látku everolimus (indikovanou k profylaxi odmítnutí transplantovaných orgánů) 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 přípravky s obsahem everolimu (indikovaného k profylaxi odmítnutí transplantovaných orgánů) 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 souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod 4.6

Informace o použití everolimu v souvislosti s fertilitou mají být doplněny takto:

Fertilita

V literatuře existují zprávy o reverzibilní azoospermii a oligospermii u pacientů léčených inhibitory mTOR (viz body 4.4, 4.8 a 5.3). **Není znám potenciál everolimu způsobit u pacientů a pacientek infertilitu, byla však pozorována infertilita u mužů a sekundární amenorea.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy reprodukčního systému a prsu“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s těmito frekvencemi výskytu:

1. Frekvence: **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)**

Poruchy menstruačního cyklu (včetně amenorey a menoraie)

2. Frekvence: **Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)**

Ovariální cysta

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod: 4

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

Poruchy menstruačního cyklu (včetně vynechání krvácení nebo prodlouženého silného krvácení)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

Cysta na vaječníku

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. května 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14. července 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for everolimus (indiceret til afstødning af transplanterede organer) er man nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

PRAC konkluderer på grundlag af gennemgangen af de data, der er indsendt i forbindelse med denne separate vurderingsprocedure, at det er nødvendigt at opdatere produktresuméet som følger:

- Medtagelse af "*menstruationsforstyrrelser*" med hyppigheden "*Almindelig*" i pkt. 4.8.
Hyppigheden er baseret på de kliniske data, der er fremlagt i den aktuelle PSUR, hvor der er indberettet 14 tilfælde af amenorré blandt 672 patienter sammenholdt med 0 tilfælde blandt 289 patienter i kontrolgruppen.
- Medtagelse af "*ovariecyster*" med hyppigheden "*Ikke almindelig*" i pkt. 4.8.
Hyppigheden er baseret på de kliniske data, der er fremlagt i den aktuelle PSUR, hvor der er indberettet 4 tilfælde af ovariecyster blandt ca. 1 500 kvindelige patienter.
- Opdatering af pkt. 4.6 med en tekstpassage, der fremhæver, at risikoen for, at everolimus forårsager infertilitet hos mandlige og kvindelige patienter, ikke er kendt, men at der dog er set tilfælde af infertilitet blandt mandlige patienter og sekundær amenorré blandt kvindelige patienter.

På baggrund af de data, der er fremlagt i den gennemgåede PSUR, finder PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende everolimus.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for everolimus (indiceret til afstødning af transplanterede organer) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det eller de lægemidler, der indeholder det aktive stof everolimus (indiceret til afstødning af transplanterede organer), er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattes af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende everolimus (indiceret til afstødning af transplanterede organer) aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

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

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet (tilføjelser med **fed skrift og understregning**, slettet tekst med gennemstregning)

- Punkt 4.6

Oplysningerne om brugen af everolimus, hvad angår fertilitet, bør tilføjes som følger:

Fertilitet

Der er i litteraturen beskrevet tilfælde af reversibel azospermi og oligospermi hos patienter behandlet med mTOR-hæmmere (se punkt 4.4, 4.8 og 5.3). **Risikoen for, at everolimus forårsager infertilitet hos mandlige og kvindelige patienter, er ikke kendt, men der er set tilfælde af infertilitet blandt mandlige patienter og sekundær amenorré blandt kvindelige patienter.**

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Det reproduktive system og mammae" med følgende hyppigheder:

1. Hyppighed: **Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)**

Menstruationsforstyrrelser (herunder amenorré og menoragi)

2. Hyppighed: **Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)**

Ovariecyster

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (tilføjelser med **fed skrift og understregning**, slettet tekst med gennemstregning)

- Punkt: 4

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

Menstruationsforstyrrelser (herunder fravær af eller kraftige menstruationer)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

Ovariecyster

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne udtalelse

Tidsplan for implementering af aftalen

Vedtagelse af CMD(h)-aftalen:	CMDh's møde i marts 2016
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. maj 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender anmodningen om ændringen):	14. juli 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantierter Organe) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Abschließend gelangte der PRAC auf Grundlage der Prüfung der mit diesem Einzelbewertungsverfahren eingereichten Daten zu dem Schluss, dass eine Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wie folgt notwendig ist:

- Aufnahme von „*Menstruationsstörung*“ mit der Häufigkeit „*Häufig*“ in Abschnitt 4.8.
Die Häufigkeit basiert auf in diesem aktuellen PSUR vorgelegten klinischen Daten, laut denen bei 672 Patientinnen 14 Fälle von Amenorrhö gemeldet wurden, verglichen mit 0 von 289 in der Kontrollgruppe.
- Aufnahme von „*Ovarialzyste*“ mit der Häufigkeit „*Gelegentlich*“ in Abschnitt 4.8.
Die Häufigkeit basiert auf in diesem aktuellen PSUR vorgelegten klinischen Daten, laut denen bei ca. 1.500 Patientinnen 4 Fälle von Ovarialzysten gemeldet wurden.
- Aktualisierung von Abschnitt 4.6 durch die Aufnahme eines Wortlautes, der hervorhebt, dass das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten Infertilität zu verursachen, unbekannt ist, jedoch Infertilität bei Männern und sekundäre Amenorrhö beobachtet wurden.

Daher war der PRAC angesichts der im Zuge des PSUR-Bewertungsverfahrens vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Everolimus enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantierter Organe) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantierter Organe) enthält/enthalten, 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 Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantierter Organe) 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.6

Die Informationen zur Anwendung von Everolimus in Bezug auf die Fertilität sind wie folgt hinzuzufügen:

Fertilität

Es gibt Berichte aus der Fachliteratur über reversible Azoospermie und Oligospermie bei Patienten, die mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.3). **Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, es wurden jedoch Unfruchtbarkeit bei Männern und sekundäre Amenorrhö beobachtet.**

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ mit den folgenden Häufigkeiten hinzuzufügen:

1. Häufigkeit: **Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)**

Menstruationsstörung (einschließlich Amenorrhö und Menorrhagie)

2. Häufigkeit: **Gelegentlich ($> 1/1.000$ bis $< 1/100$)**

Ovarialzyste

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

- Abschnitt: 4

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

Menstruationsstörungen (einschließlich ausbleibender oder starker Regelblutungen)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

Ovarialzysten

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	15. Mai 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14. Juli 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το everolimus (ενδείκνυται για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Συμπερασματικά, βάσει της επανεξέτασης των υποβληθέντων δεδομένων εντός της διαδικασίας ενιαίας αξιολόγησης, η PRAC έκρινε απαραίτητη την επικαιροποίηση της ΠΧΠ ως εξής:

- Συμπερίληψη της ανεπιθύμητης ενέργειας «*διαταραχές της έμμηνου ρύσεως*» με συχνότητα «*Συχνές*» στην παράγραφο 4.8.

Η συχνότητα βασίζεται στα κλινικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην τρέχουσα ΕΠΠΑ, στην οποία αναφέρθηκαν 14 περιπτώσεις αμηνόρροιας σε 672 ασθενείς συγκριτικά με 0/289 στην ομάδα ελέγχου.

- Συμπερίληψη της ανεπιθύμητης ενέργειας «*κύστη στις ωοθήκες*» με συχνότητα «*Όχι συχνές*» στην παράγραφο 4.8.

Η συχνότητα βασίζεται στα κλινικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην τρέχουσα ΕΠΠΑ, στην οποία αναφέρθηκαν 4 περιπτώσεις κύστεων στις ωοθήκες σε περίπου 1500 γυναίκες.

- Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.6 με τη συμπερίληψη μιας διατύπωσης που να επισημαίνει ότι το ενδεχόμενο πρόκλησης στειρότητας από το everolimus σε άνδρες και γυναίκες είναι άγνωστο, ωστόσο, έχει παρατηρηθεί στειρότητα στους άνδρες και δευτεροπαθής αμηνόρροια στις γυναίκες.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν everolimus.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το everolimus (ενδείκνυται για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ωντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) everolimus (ενδείκνυται για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων) παραμένει 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 ΕΠΠΑ, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν everolimus (ενδείκνυται για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων) 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 ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

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

- Παράγραφος 4.6

Οι πληροφορίες για τη χρήση του everolimus σε σχέση με τη γονιμότητα πρέπει να προστεθούν ως εξής:

Γονιμότητα

Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές αναστρέψιμης αζωοσπερμίας και ολιγοσπερμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της mTOR (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.3). **Το ενδεχόμενο πρόκλησης στειρότητας από το everolimus σε άνδρες και γυναίκες είναι άγνωστο, ωστόσο, έχει παρατηρηθεί στειρότητα στους άνδρες και δευτεροπαθής αμηνόρροια στις γυναίκες.**

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν στην ενότητα Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού » με τις εξής συχνότητες:

1. Συχνότητα: **Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)**

Διαταραχές της έμμηνου ρύσεως (συμπεριλαμβανομένων της αμηνόρροιας και της μηνορραγίας)

2. Συχνότητα: **Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$)**

Κύστη στις ωοθήκες

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι **υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες**, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

- Παράγραφος: 4

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Διαταραχές της έμμηνου ρύσεως (συμπεριλαμβανομένων της απώσας ή της βαριάς εμμήνου ρύσεως)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Κύστεις στις ωοθήκες

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάρτιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαΐου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	14 Ιουλίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el informe de evaluación del PRAC sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) de everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados), las conclusiones científicas son las siguientes:

En conclusión, basándose en la revisión de los datos presentados dentro de este procedimiento de evaluación único, el PRAC consideró necesario actualizar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto en los siguientes términos:

- Inclusión de "*trastorno menstrual*" con la frecuencia "*Frecuente*" en la sección 4.8.
La frecuencia se basa en los datos clínicos presentados en el presente IPS, en el que se han notificado 14 casos de amenorrea en 672 pacientes en comparación con 0/289 en el grupo control.
- Inclusión de "*quiste ovárico*" con frecuencia "*Poco frecuentes*" en la sección 4.8.
La frecuencia se basa en los datos clínicos presentados en el presente IPS, en el que se han notificado 4 casos de quistes ováricos en aproximadamente mil quinientas pacientes.
- Actualizar la sección 4.6 con la inclusión de un texto en el que se ponga de relieve que se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en hombres y mujeres, pero se ha observado infertilidad masculina y amenorrea secundaria.

Por lo tanto, a la vista de los datos presentados en el IPS revisado, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen everolimus 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

Basándose en las conclusiones científicas de everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados), el CMDh considera que el balance riesgo-beneficio del medicamento/los medicamentos que contiene(n) el principio activo everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados) no se modifica, sujeto a los cambios propuestos en la información sobre el 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 contengan everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados) y estén actualmente autorizados en la UE o sujetos a futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que se modifiquen en consecuencia las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Resumen de las Características del Producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto suprimido ~~tachado mediante una línea~~)

- Sección 4.6

Se debe añadir la siguiente información sobre el uso de everolimus en relación con la fertilidad:

Fertilidad

La bibliografía incluye informes sobre azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de mTOR (ver sección 4.4, 4.8 y 5.3). **Se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en hombres y mujeres, pero se ha observado infertilidad masculina y amenorrea secundaria.**

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas bajo el sistema de clasificación de órganos «Trastornos del aparato reproductor y de la mama» con las siguientes frecuencias:

1. Frecuencia: **Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**

Trastorno menstrual (incluyendo amenorrea y menorragia)

2. Frecuencia: **Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)**

Quiste ovárico

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto suprimido ~~tachado mediante una línea~~)

- Sección: 4

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

Trastornos menstruales (incluyendo períodos ausentes o intensos)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

Quistes ováricos

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en marzo de 2016
Transmisión a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	15 de mayo de 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14 de julio de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet everoliimuse (näidustatud siiratud elundite äratõukereaktsiooni puhul) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Perioodilises ohutusaruandes esitatud andmete hindamise põhjal leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et vajalik on ravimi omaduste kokkuvõtet järgmiselt muuta.

- Menstruaalfunktsiooni häire lisamine sagedusega „sage“ lõiku 4.8.

Sagedus põhineb perioodilises ohutusaruandes esitatud kliinilistel andmetel, milles teatati amenorröast 14 patsiendil 672st, võrreldes 0 patsiendiga 289st kontrollrühmas.

- Munasarjatsüsti lisamine sagedusega „aeg-ajalt“ lõiku 4.8.

Sagedus põhineb perioodilises ohutusaruandes esitatud kliinilistel andmetel, milles teatati munasarjatsüstidest 4 naispatsiendil ligikaudu 1500st.

- Lõigu 4.6 uuendamine sõnastuse lisamisega, mis rõhutab, et everoliimuse potentsiaal põhjustada viljatust mees- ja naispatsientidel ei ole teada, kuid on täheldatud meeste viljatust ja naistel sekundaarset amenorröad.

Arvestades kõnealuses perioodilises ohutusaruandes esitatud andmeid, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee everoliimust sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatuste tegemist põhjendatuks.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Everoliimuse (näidustatud siiratud elundite äratõukereaktsiooni puhul) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet everoliimus (näidustatud siiratud elundite äratõukereaktsiooni puhul) sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp 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 everoliimust (näidustatud siiratud elundite äratõukereaktsiooni puhul) sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

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

- Lõik 4.6

Everoliimuse kasutamist puudutav teave seoses fertiilsusega tuleb lisada järgmiselt.

Fertiilsus

Kirjanduses on teateid pöörduvast azoospermiast ja oligospermiast patsientidel, keda on ravitud mTORi inhibiitoritega (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.3). **Everoliimuse potentsiaal põhjustada viljatust mees- ja naispatsientidel ei ole teada, kuid on täheldatud meeste viljatust ja sekundaarset amenorröad.**

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired“ tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed järgmiste sagedustega.

1. Sagedus: **Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)**

Menstruaalfunktsiooni häire (sealhulgas amenorröa ja menorraagia)

2. Sagedus **Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)**

Munasarjatsüst

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

- Lõik: 4

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

Menstruaalfunktsiooni häired (sealhulgas menstruaaltsiooni puudumine või vererohke menstruaaltsioon)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

Munasarjatsüstid

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi koosolek märtsis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15. mai 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14. juuli 2016

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt (elinsiirteiden hyljintäreaktioiden ehkäisyyn tarkoitettua) everolimuusia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Tähän yksittäiseen arviointimenettelyyn toimitettujen tietojen arvioinnin perusteella PRAC katsoi, että valmisteyhteenvetoa on tarpeen päivittää seuraavasti:

- Kohtaan 4.8 lisätään "*kuukautishäiriöt*" ja yleisyydeksi "*yleinen*".

Tämä yleisyys perustuu klinisiin tietoihin, jotka on esitetty nykyisessä PSURissa: 672 potilaan keskuudesta ilmoitettiin 14 amenorreatapausta, kun taas vertailuryhmässä vastaava luku oli 0/289.

- Kohtaan 4.8 lisätään "*munasarjakysta*" ja yleisyydeksi "*melko harvinainen*".

Tämä yleisyys perustuu klinisiin tietoihin, jotka on esitetty nykyisessä PSURissa: noin 1 500 naispotilaan keskuudesta ilmoitettiin neljä munasarjakystatapausta.

- Kohtaa 4.6 päivitetään lisäämällä siihen sanamuoto, jolla korostetaan, ettei tiedetä, missä määrin everolimuusi voi aiheuttaa hedelmättömyyttä mies- ja naispotilailla, mutta miesten hedelmättömyyttä ja sekundaarista amenorreaa on kuitenkin havaittu.

PRAC katsoi arvioitujen määräaikaisten turvallisuusraporttien sisältämien tietojen perusteella, että muutosten tekeminen everolimuusia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin on aiheellista.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

CMDh katsoo (elinsiirteiden hyljintäreaktioiden ehkäisyyn tarkoitettua) everolimuusia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella, että everolimuusia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde pysyy muuttumattomana, kunhan valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

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 (elinsiirteiden hyljintäreaktioiden ehkäisyyn tarkoitettua) everolimuusia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on yliviivattu)

- Kohta 4.6

Everolimuusin käyttöä koskeviin tietoihin on lisättävä hedelmällisyyden osalta seuraavaa:

Hedelmällisyys

On kirjallisuusraportteja, joissa käsitellään mTORin estäjillä hoidetuilla potilailla esiintyvää korjaantuvaa atsoospermiaa ja oligospermiaa (katso kohta 4.4, 4.8 ja 5.3). **Ei tiedetä, missä määrin everolimuusi voi aiheuttaa hedelmättömyyttä mies- ja naispotilailla, mutta miesten hedelmättömyyttä ja sekundaarista amenorreaa on kuitenkin havaittu.**

- Kohta 4.8.

Elinluokkaan Sukupuolielimet ja rinnat on lisättävä seuraavat haittavaikutukset ja yleisyydet:

1. Yleisyys: **Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)**

Kuukautishäiriöt (mukaan luettuina amenorrea ja menorragia)

2. Yleisyys: **Melko harvinainen (_____ \square 1 / 1 000, $< 1 / 100$)**

Munasarjakysta

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on yliviivattu)

- Kohta: 4

Yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

Kuukautishäiriöt (mukaan luettuina kuukautisten puuttuminen tai runsaat kuukautiset)

Melko harvinainen: voi esiintyä 1 käyttäjällä 100:sta

Munasarjakystat

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuussa 2016
Sopimuksen liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	15. toukokuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	14. heinäkuuta 2016

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de 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 l'everolimus (indiqué dans le rejet des greffes d'organes), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

En conclusion, après examen des données soumises dans le cadre de cette procédure unique d'évaluation, le PRAC a considéré qu'il était nécessaire de mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit comme suit:

- inclusion de «*troubles menstruels*» avec indication «*fréquent*» sous le titre fréquence, dans la rubrique 4.8.

La fréquence repose sur des données cliniques présentées dans ce PSUR actuel dans lequel 14 cas d'aménorrhée chez 672 patientes ont été rapportés par rapport à 0/289 dans le groupe de contrôle.

- inclusion de «*kyste ovarien*» avec indication «*peu fréquent*» sous le titre fréquence, dans la rubrique 4.8.

La fréquence repose sur des données cliniques présentées dans ce PSUR actuel dans lequel 4 cas de kystes ovariens chez approximativement 1 500 patientes ont été rapportés.

- Une mise à jour de la rubrique 4.6 avec l'inclusion d'une formulation mettant en évidence le fait que la capacité de l'everolimus à entraîner une infertilité chez les patients masculins et féminins est indéterminée, mais que des cas d'infertilité masculine et d'aménorrhée secondaire ont été observés.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le PSUR évalué, le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant de l'everolimus s'imposaient.

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 l'everolimus (indiqué dans le rejet des greffes d'organes), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le principe actif everolimus (indiqué dans le rejet des greffes d'organes) est favorable 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 l'everolimus (indiqué dans le rejet des greffes d'organes) sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront 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 du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)

- Rubrique 4.6

Les informations sur l'utilisation de l'everolimus par rapport à l'infertilité doivent être ajoutées comme suit:

Fertilité

Il existe des rapports sur l'azoospermie et l'oligospermie réversible chez des patients traités par des inhibiteurs de mTOR (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3). La capacité de l'everolimus à entraîner une infertilité chez les patients masculins et féminins est indéterminée, mais des cas d'infertilité masculine et d'aménorrhée secondaire ont été observés.

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants devraient être ajoutés dans les «Affections des organes de reproduction et du sein» de la CSO avec les fréquences suivantes:

1. Fréquence: **Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)**

Troubles menstruels (y compris aménorrhées et ménorragies)

2. Fréquence: **Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)**

Kyste ovarien

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)

- Rubrique: 4

Fréquent: peut toucher jusqu'à une personne sur 10

Troubles menstruels (y compris règles absentes ou abondantes)

Peu fréquent: peut toucher jusqu'à une personne sur 100

Kystes ovariens

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Réunion du CMDh de mars 2016
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	15 mai 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	14 juillet 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 everolimus (indiciran za prevenciju odbacivanja transplantiranih organa), znanstveni zaključci su sljedeći:

Na osnovi pregleda podataka podnesenih u okviru ovog postupka jedinstvene ocjene, PRAC je zaključio da je potrebno ažurirati sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) kako slijedi:

- Potrebno je unijeti „*menstrualni poremećaj*“ s učestalošću „*često*“ u dio 4.8.

Ta se učestalost temelji na kliničkim podacima navedenima u sadašnjem PSUR-u u okviru kojega je prijavljeno 14 slučajeva amenoreje u 672 bolesnice u usporedbi s 0/289 u kontrolnoj skupini.

- Potrebno je unijeti „*ciste na jajnicima*“ s učestalošću „*manje često*“ u dio 4.8.

Ta se učestalost temelji na kliničkim podacima navedenima u sadašnjem PSUR-u u okviru kojega su prijavljena 4 slučaja cista na jajniku u otprilike 1500 bolesnica.

- Potrebno je ažurirati dio 4.6. tako da se unese tekst u kojemu bi se naglasilo da nije poznato može li everolimus uzrokovati neplodnost u bolesnika i bolesnica, ali da su zabilježeni slučajevi muške neplodnosti i sekundarne amenoreje.

Stoga, s obzirom na podatke navedene u pregledanom PSUR-u, PRAC je zaključio da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže everolimus 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 everolimus (indiciran za prevenciju odbacivanja transplantiranih organa), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) everolimus (indiciran za odbacivanje transplantiranih organa) 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 everolimus (indiciran za prevenciju odbacivanja transplantiranih organa) 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 sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

- Dio 4.6.

Informacije o primjeni everolimusa u vezi s plodnošću potrebno je dodati kako slijedi:

Plodnost

U literaturi postoje navodi o reverzibilnoj azoospermiji i oligospermiji u bolesnika liječenih mTOR-inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.3.). **Nije poznato može li everolimus uzrokovati neplodnost u bolesnika i bolesnica, međutim zabilježeni su slučajevi muške neplodnosti i sekundarne amenoreje.**

- Dio 4.8.

Sljedeće nuspojave treba dodati u okviru klasifikacije organskih sustava (SOC) „Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki” sa sljedećim učestalostima:

1. Učestalost: **Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)**

Menstrualni poremećaj (uključujući amenoreju i menoragiju)

2. Učestalost: **Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)**

Ciste na jajnicima

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

- Dio: 4.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

Menstrualni poremećaji (uključujući izostanak menstruacije ili obilne menstruacije)

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

Ciste na jajnicima

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. svibnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	14. srpnja 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatelemzési bizottságnak a (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimuszra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Összefoglalva, a jelen egyszeri értékelési eljárás keretében benyújtott adatok áttekintése alapján a PRAC szükségesnek ítélte az alkalmazási előírás frissítését az alábbiak szerint:

- A „menstruációs zavar” beillesztése „gyakori” gyakorisággal a 4.8 pontba.

A gyakoriság a jelen PSUR keretében benyújtott klinikai adatokon alapul, amelyek szerint 672 beteg közül 14 esetben számoltak be amenorreáról, míg a kontroll csoportban ez az arány 0/289 volt.

- Az „ovariális ciszta” beillesztése „nem gyakori” gyakorisággal a 4.8 pontba.

A gyakoriság a jelen PSUR keretében benyújtott klinikai adatokon alapul, amelyek szerint körülbelül 1500 nőbeteg közül 4 esetben számoltak be ovariális cisztáról.

- A 4.6 pont frissítése egy olyan szöveg beillesztésével, amely hangsúlyozza, hogy ismeretlen az everolimusz infertilitást okozó képessége férfiaknál és nőknél, azonban férfi meddőséget és másodlagos amenorreát figyeltek meg.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy az everolimusz tartalmú gyógyszerek terméktájékoztatójának módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimuszra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimusz hatóanyaga(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, 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, (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimuszt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás megfelelő szakaszainak módosításai (új szöveg aláhúzva, félkövéren, törölt szöveg áthúzva)

- 4.6 pont

A termékenységgel kapcsolatosan az everolimusz alkalmazásáról szóló tájékoztatást kell beilleszteni az alábbiak szerint:

Termékenység

Szakirodalmi beszámolók az mTOR inhibitorokkal kezelt betegeknél reverzibilis azoospermiáról és oligospermiáról számoltak be (lásd 4.4, 4.8 és 5.3 pont). **Férfiaknál és nőknél az everolimusz infertilitást okozó képessége ismeretlen, azonban férfi meddőséget és másodlagos amenorreát figyeltek meg.**

- 4.8 pont

„A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni az alábbi gyakoriságokkal:

1. Gyakoriság: **Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)**

Menstruációs zavar (beleértve az amenorreát és menorrhágiát)

2. Gyakoriság: **Nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$)**

Petefészek ciszta

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva, félkövéren, törölt szöveg áthúzva)

- Szakasz: 4

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 személynél jelentkezhet

Menstruációs zavarok (beleértve a vérzés hiányát vagy az erős vérzést)

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 személynél jelentkezhet

Petefészek ciszta

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. márciusi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. május 15.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. július 14.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Niðurstaða PRAC, sem byggir á mati á framlögðum gögnum í þessum sameiginlega matsferli, er að nauðsynlegt sé að uppfæra SmPC með eftirfarandi hætti:

- Geta um „*tíðatruflanir*“ með tíðnina „*algengar*“ í kafla 4.8.
Tíðnin byggir á klínískum gögnum, sem lögð voru fram í þessu síðasta PSUR, þar sem tilkynnt var um 14 tilvik af tíðateppu hjá 672 sjúklingum samanborið við 0/289 í viðmiðunarhópnum.
- Geta um „*blöðrur á eggjastokkum*“ með tíðnina ‘*sjaldgæfar*’ í kafla 4.8.
Tíðnin byggir á klínískum gögnum, sem lögð voru fram í þessu síðasta PSUR, þar sem tilkynnt var um 4 tilvik um blöðrur á eggjastokkum hjá um það bil 1.500 kvenkyns sjúklingum.
- Uppfærsla á kafla 4.6 með því að bæta við texta þar sem kemur sérstaklega fram að ekki sé vitað hvort everolimus geti hugsanlega valdið ófrjósemi hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum, en þó hefur komið fram ófrjósemi hjá körlum og tíðateppa (secondary amenorrhoea) hjá konum.

Því taldi PRAC, í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga á hinni endurskoðuðu PSUR skýrslu, að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda everolimus væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfisinsanna

Á grundvelli vísindalegu niðurstaðna fyrir everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings-áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum), 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 everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum) 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 samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

- Kafli 4.6

Bæta skal við eftirfarandi upplýsingum um notkun everolimus í tengslum við frjósemi:

Frjósemi

Í birtu efni hefur verið greint frá afturkræfu sæðisfrumnaleysi (azoospermia) og sæðisfrumnafæð (oligospermia) hjá sjúklingum á meðferð með mTOR hemlum (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.3). **Ekki er vitað hvort everolimus geti valdið ófrjósemi í karlkyns og kvenkyns sjúklingum en fram hefur komið ófrjósemi hjá körlum og tíðateppa (secondary amenorrhoea) hjá konum.**

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir líffæraflokkuninni æxlunarfæri og brjóst með eftirfarandi tíðni:

1. Tíðni: **Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)**

Tíðatruflanir (þar á meðal tíðateppa og asatíðir)

2. Tíðni: **Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)**

Blöðrur á eggjastokkum

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

- Kafli: 4

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

Tíðatruflanir (þar á meðal engar eða miklar tíðir)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

Blöðrur á eggjastokkum

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í mars 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	15. maí 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	14. júlí 2016

Allegato 1

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per everolimus (indicato per il rigetto degli organi trapiantati), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In conclusione, in base alla revisione dei dati presentati nell'ambito di questo singolo procedimento di valutazione, il PRAC ha ritenuto necessario aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto come segue:

- inclusione di "*disturbo mestruale*" con frequenza "*comune*" nel paragrafo 4.8.
La frequenza si basa sui dati clinici presentati nello PSUR attuale, in cui sono stati riferiti 14 casi di amenorrea in 672 pazienti rispetto a 0 casi in 289 pazienti nel gruppo di controllo;
- inclusione di "*cisti ovarica*" con frequenza "*non comune*" nel paragrafo 4.8.
La frequenza si basa sui dati clinici presentati nello PSUR attuale, in cui sono stati segnalati 4 casi di cisti ovariche in circa 1 500 pazienti femmine;
- aggiornamento del paragrafo 4.6 con inclusione di una dicitura che specifica che la potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota ma che sono state osservate infertilità maschile e amenorrea secondaria.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nello PSUR riesaminato, il PRAC ha ritenuto che le modifiche apportate alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti everolimus fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su everolimus (indicato per il rigetto degli organi trapiantati) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente(i) il principio attivo everolimus (indicato per il rigetto degli organi trapiantati) sia invariato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti everolimus (indicato per il rigetto degli organi trapiantati) siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio anche di essi.

Allegato II

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

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 4.6

Le informazioni sull'uso di everolimus in relazione alla fertilità devono essere aggiunte come segue.

Fertilità

In letteratura si riportano casi di azoospermia e oligospermia reversibili in pazienti trattati con inibitori del mTOR (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.3). **La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota; tuttavia sono state osservate infertilità maschile e amenorrea secondaria.**

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) "Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella" con le seguenti frequenze:

1. frequenza: **comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
disturbo mestruale (incluse amenorrea e menorragia)
2. frequenza: **non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)**
cisti ovarica

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo: 4

Comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10

Disturbi mestruali (inclusi mestrualizzazioni assenti e flussi mestruali abbondanti)

Non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100

Cisti ovariche

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di marzo 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15 maggio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14 luglio 2016

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto everolimuzo (kuris vartojamas siekiant išvengti persodintų organų atmetimo) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados:

Taigi, remdamasis šios bendros vertinimo procedūros metu pateiktais duomenimis, *PRAC* laikėsi nuomonės, jog preparato charakteristikų santrauką būtina atnaujinti taip:

- į 4.8 skyrių įtraukti šalutinį reiškinį „*menstruacijų sutrikimas*“, nurodant dažnį „*dažnas*“.
Dažnis nustatytas remiantis šiame *PASP* pateiktais klinikinių tyrimų duomenimis, kuriuose nurodyta, kad 14 iš 672 pacienčių pasireiškė amenorėja, o kontrolinėje grupėje tokių atvejų nebuvo nustatyta 0/289;
- į 4.8 skyrių įtraukti šalutinį reiškinį „*kiaušidės cista*“, nurodant dažnį „*nedažnas*“.
Dažnis nustatytas remiantis šiame *PASP* pateiktais klinikinių tyrimų duomenimis, kuriuose nurodyta, kad 4 iš maždaug 1500 pacienčių buvo nustatytos kiaušidžių cistos;
- atnaujinti 4.6 skyrių, į jį įtraukiant formuluotę, kurioje reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad nežinoma, ar everolimuzas gali sukelti vyrų ir moterų nevaisingumą, tačiau vyrų nevaisingumo ir antrinės amenorėjos atvejų buvo nustatyta.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtame *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra everolimuzo, informacinių dokumentų 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 everolimuzo (kuris vartojamas siekiant išvengti persodintų organų atmetimo), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) everolimuzo, naudos ir rizikos santykis 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 everolimuzo (kuris vartojamas siekiant išvengti persodintų organų atmetimo), 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~~)

- 4.6 skyrius

Su vaisingumu susijusią informaciją apie everolimuzo vartojimą reikia papildyti tokia informacija:

Vaisingumas

Literatūroje pateikiama duomenų apie mTOR inhibitoriais gydytiems pacientams nustatytus grįžtamosios azoospermijos ir oligospermijos atvejus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.3 skyrius). **Nežinoma, ar everolimuzas gali sukelti vyrų ir moterų nevaisingumą, tačiau vyrų nevaisingumo ir antrinės amenorėjos atveju buvo nustatyta.**

- 4.8 skyrius

Organų sisteminės klasės (OSK) „Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamosiomis reakcijomis, nurodant tokį dažnį:

1. Dažnis: **Dažnas (nuo ≥ 1 iš 100 iki < 1 iš 10):**

Menstruacijų sutrikimas (įskaitant amenorėją ir menoragiją)

2. Dažnis: **Nedažnas (nuo ≥ 1 iš 1000 iki < 1 iš 100)**

Kiaušidės cista

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

- 4 skyrius

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

Menstruacijų sutrikimas (įskaitant menstruacijų nebuvimą arba gausų kraujavimą menstruacijų metu)

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)

Kiaušidžių cistos

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. kovo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-05-15
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-07-14

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 everolīma periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Tātad, pamatojoties uz šajā vienotajā novērtējuma procedūrā iesniegto datu pārskatu, PRAC uzskatīja par nepieciešamu atjaunināt zāļu aprakstu šādi:

- iekļaut 4.8. apakšpunktā „menstruālie traucējumi”, sastopamības biežums — „bieži”.

Sastopamības biežums pamatojas uz pašreizējā PADZ sniegtajiem klīnisko pētījumu datiem, kuros ziņots par 14 amenorejas gadījumiem 672 pacientēm, salīdzinot ar 0 gadījumiem 289 pacientēm kontroles grupā;

- iekļaut 4.8. apakšpunktā „olnīcu cista”, sastopamības biežums — „retāk”.

Sastopamības biežums pamatojas uz pašreizējā PADZ sniegtajiem klīnisko pētījumu datiem, kuros ziņots par 4 olnīcu cistas gadījumiem aptuveni 1500 pacientēm;

- atjaunināt 4.6. apakšpunktu, iekļaujot formulējumu, kas uzsver, ka everolīma izraisītas neauglības iespēja vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem nav zināma, tomēr vīriešiem novērota neauglība, bet sievietēm — sekundārā amenoreja.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ sniegtos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas everolīmu saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas 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 everolīmu (ko lieto transplantēto orgānu atgrūšanas novēršanai), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) everolīmu (ko lieto transplantēto orgānu atgrūšanas novēršanai), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur everolīmu (ko lieto transplantēto orgānu atgrūšanas novēršanai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

- 4.6. apakšpunkts

Attiecībā uz auglību jāpievieno šāda informācija par everolīma lietošanu.

Fertilitāte

Literatūrā ir ziņojumi par atgriezenisku azoospermiju un oligospermiju pacientiem, kuri ārstēti ar *mTOR* inhibitoriem (skatīt 4.4., 4.8, un 5.3. apakšpunktu). **Everolīma izraisītas neauglības iespēja vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem nav zināma, tomēr vīriešiem novērota neauglība, bet sievietēm — sekundārā amenoreja.**

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijā „Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības ar šādu biežumu:

1. Biežums: **bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)**

Menstruālie traucējumi (ieskaitot amenoreju un menorāģiju)

2. Biežums: **retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)**

Olnīcu cista

Grozījumi, kas jāiekļauj lietošanas instrukcijas attiecīgajos punktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

- 4. punkts

Bieži: var rasties līdz pat 1 no 10 cilvēkiem

Menstruālie traucējumi (ieskaitot menstruālā cikla trūkums vai intensīva menstruāla asiņošana)

Retāk: var rasties līdz pat 1 no 100 cilvēkiem

Olnīcu cistas

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada marta <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 15. maijs
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 14. jūlijs

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal everolimus (indikati għar-rifjut ta' organi trapjantati), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Bħala konklużjoni, abbażi tar-rieżami tad-data ppreżentata fi hdan din il-proċedura ta' valutazzjoni waħdanija, il-PRAC ikkunsidra neċessarju li l-SmPC jiġi aġġornat kif ġej:

- Inkluzjoni ta' '*disturbi menstrwali*' bi frekwenza '*Komuni*' fis-sezzjoni 4.8.
Il-frekwenza hija bbażata fuq id-data klinika ppreżentata f'dan il-PSUR attwali fejn 14-il każ ta' amenorreja f'672 pazjent kienu rrapportati meta mqabbla ma' 0/289 fil-grupp ta' kontroll.
- Inkluzjoni ta' '*ċista fl-ovarji*' bi frekwenza '*Mhux komuni*' fis-sezzjoni 4.8.
Il-frekwenza hija bbażata fuq id-data klinika ppreżentata f'dan il-PSUR attwali fejn ġew irrapportati 4 każijiet ta' ċisti fl-ovarji f'bejn wieħed u ieħor 1500 pazjent mara.
- Aġġornament tas-sezzjoni 4.6 bl-inkluzjoni ta' kliem li jenfasizzaw li l-potenzjal ta' everolimus li jikkawża infertilità f'pazjenti rġiel u nisa mhuwiex magħruf, madankollu, ġew osservati l-infertilità fl-irġiel u amenorreja sekondarja.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSUR rivedut, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom everolimus kienu ġġustifikati.

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 everolimus (indikati għar-rifjut ta' organi trapjantati) is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) everolimus (indikati għar-rifjut ta' organi trapjantati) ma jinbidilx suġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom everolimus (indikati għar-rifjut ta' organi trapjantati) 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
awtorizzata (awtorizzati) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni 4.6

L-informazzjoni dwar l-użu ta' everolimus fir-rigward tal-fertilità għandha tiżdied kif ġej:

Fertilità

Hemm rapporti ta' letteratura ta' azoospermja u oligospermja riversibbli f'pazjenti kkurati b'inibituri mTOR (ara sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.3). **Li-potenzjal ta' everolimus li jikkawża infertilità f'pazjenti rġiel u nisa mhuwiex magħruf, madankollu, ġew osservati l-infertilità fl-irġiel u amenorreja sekondarja.**

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-sistema Riproduttiva SOC u disturbi fis-sider bil-frekwenzi li ġejjin:

1. Frekwenza: **Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)**

Disturb menstrwali (inkluż amenorreja u menorraġja)

2. Frekwenza: **Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)**

Ċista fl-ovarji

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni: 4

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Disturbi menstrwali (inkluż menstrowazzjoni niegşa u esaġerata)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

Ċisti fl-ovarji

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Lagħha tas-CMDh Marzu 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	15 ta' Mejju 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	14 ta' Lulju 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 veiligheidsupdates (PSUR's) voor everolimus (geïndiceerd om afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Concluderend, na bestudering van de ingediende gegevens binnen deze enkelvoudige beoordelingsprocedure, beschouwt het PRAC het als noodzakelijk dat de samenvatting van de productkenmerken als volgt wordt bijgewerkt:

- Toevoeging van *menstruatiestoornis* met de frequentie *vaak* in rubriek 4.8.
De frequentie is gebaseerd op klinische gegevens die in deze huidige periodieke veiligheidsupdate zijn gepresenteerd, waarin 14 gevallen van amenorroe onder 672 patiënten werden gemeld vergeleken met 0/289 in de controlegroep.
- Toevoeging van *eierstokcyste* met de frequentie *soms* in rubriek 4.8.
De frequentie is gebaseerd op klinische gegevens die in deze huidige periodieke veiligheidsupdate zijn gepresenteerd, waarin vier gevallen van eierstokcyste onder ongeveer 1500 vrouwelijke patiënten werden gemeld.
- Aanpassing van rubriek 4.6 met de toevoeging van een formulering die benadrukt dat niet bekend is in hoeverre everolimus onvruchtbaarheid kan veroorzaken bij mannelijke en vrouwelijke patiënten, maar dat onvruchtbaarheid bij mannen en secundaire amenorroe zijn waargenomen.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens in de beoordeelde PSUR's, van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die everolimus bevatten, gerechtvaardigd waren.

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 everolimus (geïndiceerd om afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen) is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) everolimus (geïndiceerd om afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen) bevat(ten) ongewijzigd is 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 everolimus (geïndiceerd om afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen) 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 Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

- Rubriek 4.6

De volgende informatie over het gebruik van everolimus en vruchtbaarheid dient te worden opgenomen:

Vruchtbaarheid

Er zijn literatuurmeldingen van omkeerbare azoöspermie en oligospermie bij patiënten behandeld met mTOR-remmers (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.3). **Het is niet bekend in hoeverre everolimus onvruchtbaarheid kan veroorzaken bij mannelijke en vrouwelijke patiënten, maar onvruchtbaarheid bij mannen en secundaire amenorroe zijn waargenomen.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen' met de volgende frequenties:

1. Frequentie: **Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)**

Menstruatiestoornis (inclusief amenorroe en menorrhagie)

2. Frequentie: **Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)**

Eierstokcyste

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

- Rubriek: 4

Vaak: kan bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen

Menstruatiestoornissen (waaronder uitblijvende of zware menstruatie)

Soms: kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen

Eierstokcysten

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	maart 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	15/05/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14/07/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra Det europeiske legemiddelkontors Komité for legemiddelovervåking (PRAC) vedrørende de periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapportene (PSUR) for everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

På grunnlag av gjennomgangen av data innsendt i forbindelse med denne forenklete evalueringen, anser PRAC at det er nødvendig å oppdatere preparatomtalen som følger:

- Oppføring av *“menstruasjonsforstyrrelser”* som *“Vanlig”* bivirkning i avsnitt 4.8.
Frekvens er basert på kliniske data presentert i PSUR, der 14 tilfeller av amenoré ble rapportert blant 672 pasienter, mot 0/289 i kontrollgruppen.
- Oppføring av *“ovariecyster”* som *“Mindre vanlig”* bivirkning i avsnitt 4.8.
Frekvens er basert på kliniske data presentert i PSUR, der 4 tilfeller av ovariecyster ble rapportert blant ca. 1 500 kvinnelige pasienter.
- Oppdatering av avsnitt 4.6 med en ordlyd som understreker at det ikke er kjent hvor stor risikoen er for at everolimus kan forårsake infertilitet hos mannlige og kvinnelige pasienter, men at infertilitet hos menn og sekundær amenoré har blitt observert.

I lys av dataene presentert i den gjennomgåtte PSUR anser PRAC at det var påkrevd å endre preparatinformasjonen for legemidler som inneholder everolimus.

CMDh slutter seg til PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Begrunnelse for endring av vilkårene i markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene angående everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer) er CMDh av den oppfatning at forholdet mellom nytte og risiko for legemidler som inneholder virkestoffet everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer), er uendret med de foreslåtte endringene i preparatinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR, bør endres. Ettersom flere legemidler som inneholder everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer), nå er godkjent i EU eller vil bli gjenstand for fremtidige godkjenningprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i preparatinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inntas i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst understreket og uthevet, utgående tekst ~~overstrøket~~)

- Avsnitt 4.6

Følgende informasjon om bruken av everolimus i forhold til fertilitet, skal legges til:

Fertilitet

I litteraturen har det blitt rapportert om reversibel azoospermi og oligospermi hos pasienter behandlet med mTOR-hemmere (se avsnitt 4.4, 4.8 og 5.3). **Det er ikke kjent hvor stor risikoen er for at everolimus kan forårsake infertilitet hos mannlige og kvinnelige pasienter, men infertilitet hos menn og sekundær amenoré har blitt observert.**

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføyes under Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer i henhold til MedDRA, med følgende frekvens:

1. Frekvens: **Vanlig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)**

Menstruasjonsforstyrrelser (herunder amenoré og menoragi)

2. Frekvens: **Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)**

Ovariecyster

Endringer som skal inntas i de relevante avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst understreket og uthevet, utgående tekst ~~overstrøket~~)

- Avsnitt: 4

Vanlig: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

Menstruasjonsforstyrrelser (inkludert fraværende eller kraftige blødninger)

Mindre vanlig: kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

Ovariecyster

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette standpunkt

Tidsplan for gjennomføring av avtalen

CMDh-avtalen vedtas:	CMDh-møte mai 2016
Oversettelsene av vedleggene til avtalen oversendes til nasjonale vedkommende myndigheter:	15. mai 2016
Medlemsstatene gjennomfører avtalen (MT-innehaver sender inn melding om endring):	14. juli 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 ewerolimus (wskazanego do stosowania w celu przeciwdziałania odrzucaniu przeszczepionych narządów), wnioski naukowe są następujące:

W świetle powyższego, na podstawie przeglądu danych przedłożonych w ramach tego postępowania oceniającego, komitet PRAC uznał za konieczne zaktualizowanie ChPL w następujący sposób.

- Dodanie „zaburzeń miesiączkowania” z częstością „Często” w punkcie 4.8.
- Częstość wynika z danych klinicznych przedstawionych w aktualnym raporcie PSUR, w którym zgłoszono 14 przypadków braku miesiączki na 672 pacjentek, a 0 na 289 w grupie kontrolnej.
- Dodanie „torbieli jajnika” z częstością „Niezbyt często” w punkcie 4.8.
- Częstość wynika z danych klinicznych przedstawionych w aktualnym raporcie PSUR, w którym zgłoszono 4 przypadki torbieli jajnika na około 1500 pacjentek.
- Zaktualizowanie punktu 4.6 poprzez dodanie do niego stwierdzenia podkreślającego, że nie wiadomo, czy ewerolimus może powodować niepłodność u pacjentów obu płci, jednak obserwowano niepłodność u mężczyzn i przypadki wtórnego braku miesiączki.

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w ocenianym raporcie PSUR, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających ewerolimus.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ewerolimus (wskazanego do stosowania w celu przeciwdziałania odrzucaniu przeszczepionych narządów) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną ewerolimus (wskazany do stosowania w celu przeciwdziałania odrzucaniu przeszczepionych narządów) 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 ewerolimus (wskazany do stosowania w celu przeciwdziałania odrzucaniu przeszczepionych narządów) 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 Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **pogrubiony i podkreślony**, tekst usunięty jest ~~przekreślony~~)

- Punkt 4.6

Należy dodać następującą informację na temat związku stosowania ewerolimusu z płodnością:

Płodność

W piśmiennictwie donoszono o odwracalnej azoospermii i oligospermii u pacjentów leczonych inhibitorami mTOR (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.3). **Nie wiadomo, czy ewerolimus może powodować niepłodność u pacjentów obu płci, jednak obserwowano niepłodność u mężczyzn i przypadki wtórnego braku miesiączki.**

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu rozrodczego i piersi” klasyfikacji układów i narządów z następującą częstością:

1. Częstość występowania: **często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)**

Zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i nadmierne krwawienie miesiączkowe)

2. Częstość występowania: **niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)**

Torbiel jajnika

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

- Punkt: 4

Często: mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

Zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki lub nadmierne krwawienia miesiączkowe)

Niezbyt często: mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

Torbiel jajnika

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15 maja 2016 r.
Wprowadzenie stanowiska w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	14 lipca 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a 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 o everolímus (indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados), as conclusões científicas são as seguintes:

Em conclusão, com base na revisão dos dados apresentados neste procedimento de avaliação única, o PRAC considerou necessário atualizar o RCM do seguinte modo:

- Inclusão de «*perturbação menstrual*» com frequência «*Frequentes*» na secção 4.8.
A frequência baseia-se nos dados clínicos apresentados no atual RPS onde foram notificados 14 casos de amenorreia em 672 doentes, em comparação com 0/289 no grupo de controlo.
- Inclusão de «*quisto ovárico*» com frequência «*Pouco frequentes*» na secção 4.8.
A frequência baseia-se nos dados clínicos apresentados no atual RPS onde foram notificados 4 casos de quistos ováricos em aproximadamente 1500 doentes do sexo feminino.
- Atualização da secção 4.6 com a inclusão de um texto que realça que o potencial do everolímus para causar infertilidade em doentes de ambos os sexos é desconhecido, no entanto foram observadas infertilidade masculina e amenorreia secundária.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no RPS revisto, o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm everolímus.

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 ao everolímus (indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) everolímus (indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados) não é alterado 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 contendo everolímus (indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização 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 Resumo das Características do Medicamento (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto suprimido ~~rasurado~~)

- Secção 4.6

Deve ser adicionada a seguinte informação sobre a relação da fertilidade com o uso de everolimus:

Fertilidade

Há relatos na literatura de azoospermia e oligospermia reversíveis em doentes tratados com inibidores do mTOR (ver secções 4.4, 4.8 e 5.3). **O potencial do everolimus para causar infertilidade em doentes de ambos os sexos é desconhecido, contudo foram observadas infertilidade masculina e amenorreia secundária.**

- Secção 4.8

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças dos órgãos genitais e da mama», com as seguintes frequências:

1. Frequência: **Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)**

Perturbação menstrual (incluindo amenorreia e menorragia)

2. Frequência: **Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)**

Quisto ovárico

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto suprimido ~~rasurado~~)

- Secção: 4

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

Perturbações menstruais (incluindo períodos ausentes ou abundantes)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

Quistos ováricos

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em março de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	15 de maio de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IAIN pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14 de julho de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru everolimus (indicat pentru a preveni respingerea organelor transplantate), concluziile științifice sunt următoarele:

În concluzie, pe baza analizei datelor depuse în cadrul acestei proceduri de evaluare unice, PRAC a considerat că este necesară actualizarea Rezumatului caracteristicilor produsului după cum urmează:

- Includerea la pct. 4.8 a „*tulburărilor menstruale*”, definite ca fiind o reacție adversă „*frecventă*”.

Frecvența se stabilește pe baza datelor clinice prezentate în RPAS-ul actual, în care la 14 pacienți din 672 au fost raportate cazuri de amenoree, comparativ cu 0/289 din grupul de control.

- Includerea la pct. 4.8 a „*chisturilor ovariene*”, definite ca fiind o reacție adversă „*mai puțin frecventă*”.

Frecvența se stabilește pe baza datelor clinice prezentate în RPAS-ul actual, în care la 4 paciente din aproximativ 1 500 au fost raportate cazuri de chisturi ovariene.

- Actualizarea punctului 4.6, prin includerea unei formulări care să evidențieze că nu se cunoaște potențialul everolimusului de a cauza infertilitate la pacienții de sex masculin și feminin; s-au observat însă infertilitate la pacienții de sex masculin și amenoree secundară.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul revizuit, PRAC a considerat că se justifică modificările aduse informațiilor referitoare la produs aferente medicamentelor care conțin everolimus.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru everolimus (indicat pentru a preveni respingerea organelor transplantate), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active everolimus (indicat pentru a preveni respingerea organelor transplantate) nu se modifică în urma modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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

Anexa II

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

- Punctul 4.6

Trebuie adăugate informații privind utilizarea everolimus legate de fertilitate, după cum urmează:

Fertilitatea

În literatura de specialitate există raportări privind apariția azoospermiei și oligospermiei reversibile la pacienții tratați cu inhibitori ai mTOR (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.3). **Nu se cunoaste potentialul pe care îl are everolimusul de a cauza infertilitate la pacientii de sex masculin si feminin; s-au observat însă infertilitate la pacientii de sex masculin si amenoree secundară.**

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la punctul Tulburări ale aparatului genital și sânului din cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu următoarele frecvențe:

1. Categoria de frecvență: **Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)**

Tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie)

2. Categoria de frecvență: **Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)**

Chisturi ovariene

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

- Punctul: 4

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

Tulburări menstruale (inclusiv cicluri menstruale absente sau abundente)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100

Chisturi ovariene

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din martie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	15 mai 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	14 iulie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov) sú vedecké závery nasledovné:

Na základe preskúmania údajov predložených v rámci tohto jednotného postupu hodnotenia výbor PRAC na záver považoval za potrebné aktualizovať súhrn charakteristických vlastností lieku takto:

- V časti 4.8 uviesť „*porucha menštruácie*“ s frekvenciou „*časté*“.
Frekvencia je založená na klinických údajoch predložených v tejto aktuálnej správe PSUR, v ktorej sa uvádza 14 prípadov amenorey u 672 pacientok v porovnaní s 0/289 prípadmi v kontrolnej skupine.
- V časti 4.8 uviesť „*ovariálna cysta*“ s frekvenciou „*menej časté*“.
Frekvencia je založená na klinických údajoch predložených v tejto aktuálnej správe PSUR, v ktorej sú uvedené 4 prípady ovariálnej cysty u približne 1 500 pacientok.
- Aktualizovať časť 4.6 uvedením znenia, ktorým sa zdôrazňuje, že potenciál everolimu spôsobiť neplodnosť u mužov a žien nie je známy, pozorovala sa však neplodnosť u mužov a sekundárna amenorea.

Vzhľadom na údaje uvedené v preskúmanej správe PSUR výbor PRAC usúdil, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku v prípade liekov obsahujúcich everolimus.

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

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia {rozhodnutí} o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku {liekov} obsahujúcich liečivo {liečivá} everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov) 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 everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov), ktoré sú v súčasnosti 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 súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je **podčiarknutý a uvedený tučným písmom**, vypustený text je ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.6

V súvislosti s fertilitou majú byť doplnené tieto informácie o používaní everolimu:

Fertilita

V literatúre sa uvádzajú prípady reverzibilnej azoospermie a oligospermie u pacientov liečených inhibítormi mTOR (pozri časť 4.4, 4.8 a 5.3). **Potenciál everolimu spôsobiť neplodnosť u mužov a žien nie je známy, pozorovala sa však neplodnosť u mužov a sekundárna amenorea.**

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov Poruchy reprodukčného systému a prsníkov majú byť doplnené tieto nežiaduce reakcie s týmito frekvenciami:

1. Frekvencia: **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)**

Porucha menštruácie (vrátane amenorey a menorágie)

2. Frekvencia: **Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)**

Ovariálna cysta

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je **podčiarknutý a uvedený tučným písmom**, vypustený text je ~~prečiarknutý~~)

- Časť: 4

Časté: môžu postihnúť až 1 osobu z 10

Poruchy menštruácie (vrátane neprítomnej alebo silnej menštruácie)

Menej časté: môžu postihnúť až 1 osobu zo 100

Ovariálne cysty

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v marci 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. mája 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14. júla 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 everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

Odbor PRAC je na podlagi pregleda podatkov, predloženih v okviru tega enotnega postopka presoje, v zaključku menil, da je treba povzetek glavnih značilnosti zdravila posodobiti na naslednji način:

- vključitev „*menstrualne motnje*“ s pogostnostjo „*Pogosti*“ v poglavje 4.8.
Pogostnost temelji na kliničnih podatkih, predstavljenih v tem poročilu PSUR, v katerem poročajo o 14 primerih amenoreje pri 672 bolnicah v primerjavi z 0/289 v kontrolni skupini;
- vključitev „*ciste na jajčnikih*“ s pogostnostjo „*Občasni*“ v poglavje 4.8.
Pogostnost temelji na kliničnih podatkih, predstavljenih v tem poročilu PSUR, v katerem poročajo o štirih primerih cist na jajčnikih pri približno 1 500 bolnicah;
- posodobitev poglavja 4.6 z vključitvijo besedila, v katerem je poudarjeno, da je zmožnost everolimusa za povzročanje neplodnosti pri bolnikih in bolnicah neznana, vendar so opazili možko neplodnost in sekundarno amenorejo.

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanega poročila PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo everolimus.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila(zdravil), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb informacij 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 everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov), 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 povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 4.6

Informacije o uporabi everolimusa v povezavi s plodnostjo je treba dodati na naslednji način:

Plodnost

V literaturi obstajajo poročila o reverzibilni azoospermiji in oligospermiji pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci mTOR (glejte poglavje 4.4., 4.8 in 5.3). **Zmožnost everolimusa za povzročanje neplodnosti pri bolnikih in bolnicah ni znana, vendar so opazili moško neplodnost in sekundarno amenorejo.**

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „Motnje reprodukcije in dojk“ je treba dodati naslednje neželene učinke z naslednjimi pogostnostmi:

1. Pogostnost: **pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)**

Menstrualne motnje (vključno z amenorejo in menorangijo)

2. Pogostnost: **občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)**

Ciste na jajčnikih

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje: 4

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

Menstrualne motnje (vključno z odsotno ali močno menstruacijo)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Ciste na jajčnikih

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	15. maj 2016
Uveljavitev odločitve v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	14. julij 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) för everolimus (för att förhindra avstötning av transplanterade organ) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Grundat på genomgång av data som inlämnats för denna PSUR-bedömning ansåg PRAC att produktresumén måste uppdateras på följande sätt:

- Tillägg av "*menstruationsrubbnig*" med frekvensen "*Vanliga*" i avsnitt 4.8.
Frekvensen baseras på kliniska data som presenterats i denna periodiska säkerhetsrapport, där 14 fall av amenorré hos 672 patienter rapporterades, jämfört med 0/289 i kontrollgruppen.
- Tillägg av "*ovariecysta*" med frekvensen "*Mindre vanliga*" i avsnitt 4.8.
Frekvensen baseras på kliniska data som presenterats i denna periodiska säkerhetsrapport, där 4 fall av ovariecystor hos cirka 1 500 kvinnliga patienter rapporterades.
- Uppdatering av avsnitt 4.6 genom tillägg av en ordalydelse som betonar att risken för att everolimus orsakar infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men att infertilitet hos män och sekundär amenorré har observerats.

Mot bakgrund av de uppgifter som presenterats i den granskade periodiska säkerhetsuppdateringen ansåg PRAC att ändringar behövs i produktinformationen för läkemedel som innehåller everolimus.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för everolimus (för att förhindra avstötning av transplanterade organ) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen everolimus 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 everolimus (för att förhindra avstötning av transplanterade organ) 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 produktresumén (ny text understruken och i fet stil, raderad text genomstruken)

- Avsnitt 4.6

Information om användning av everolimus vad gäller fertilitet ska läggas till enligt följande:

Fertilitet

Reversibel azoospermi och oligospermi har rapporterats i litteraturen hos patienter som behandlas med mTOR-hämmare (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3). **Risken för att everolimus orsakar infertilitet hos manliga och kvinnliga patienter är okänd. Infertilitet hos män samt sekundär amenorré har dock observerats.**

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet Reproduktionsorgan och bröstkörtel, med följande frekvenser:

1. Frekvens: **Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)**

Menstruationsrubbingar (inklusive amenorré och menorrhagi)

2. Frekvens: **Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)**

Ovariecystor

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fet stil, raderad text genomstruken)

- Avsnitt: 4

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

Menstruationsrubbingar (såsom avsaknad av eller riklig menstruation)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

Ovariecystor

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Mars 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15 maj 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14 juli 2016