



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015
EMA/730366/2015
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: tizanidine

Procedure no.: PSUSA/00002977/201412



Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

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

За тизанидин има общо 150 съобщения за абдоминална болка, 101 съобщения за повръщане, 75 съобщения за пруритус и 95 съобщения за обрив. В 38 съобщения е докладвана дизартрия и в 41 съобщения — говорни нарушения. За дизартрията има и съответен механизъм на действие чрез намален мускулен тонус, което може да доведе до неясна реч. Поради сравнително високите кумулативни проценти на съобщаване, не може да се изключи връзка на гореспоменатите нежелани реакции с лечението с тизанидин.

Във връзка с лечението с тизанидин са съобщени реакции на свръхчувствителност. Въпреки че в много случаи има алтернативни етиологии и други подозирани лекарства, не може изцяло да се изключи причинно-следствена връзка с тизанидин.

Поради това с оглед на наличните данни относно тизанидин, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи тизанидин, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за тизанидин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество тизанидин, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи тизанидин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръча да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствени продукти,
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (допълненията са удебелени и подчертани, изтрият текст е зачеркнат)

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ с неизвестна честота: **Абдоминална болка, повръщане**

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с неизвестна честота: **Пруритус, обрив**

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Нарушения на нервната система“ с неизвестна честота: **Дизартрия**

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Нарушения на имунната система“ с неизвестна честота: **Реакции на свръхчувствителност**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

Промените в КХП, предложени по-горе, трябва да се отразят в листовката по подходящ начин с опростени термини, например абдоминална болка като стомашна болка, пруритус като сърбеж, дизартрия като неясна реч, реакции на свръхчувствителност като алергични реакции, с неизвестна честота.

- Точка 4

Стомашна болка, повръщане, сърбеж, неясна реч, алергични реакции.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	септември, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	7 ноември 2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	6 януари 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) tizanidinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

U tizanidinu bylo souhrnně hlášeno 150 případů bolesti břicha, 101 případů zvracení, 75 případů pruritu a 95 případů vyrážky. V 38 případech byla hlášena dysartrie a ve 41 případech poruchy řeči. U dysartrie existuje i relevantní mechanismus účinku cestou snížení svalového tonu, které může vést k nezřetelné řeči. Vzhledem k poměrně vysokým souhrnným počtům hlášených případů nelze vyloučit souvislost výše uvedených nežádoucích účinků s léčbou tizanidinem.

Ve spojitosti s léčbou tizanidinem byly hlášeny hypersenzitivní reakce. I když existují alternativní příčiny a v mnoha případech byly podávány i další suspektní přípravky, příčinnou souvislost s tizanidinem nelze zcela vyloučit.

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se tizanidinu výbor PRAC rozhodl, že u léčivých přípravků obsahujících tizanidin jsou nezbytné změny údajů o přípravku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

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

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

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (přidané části **tučné a podtržené**, vymazané části ~~přeškrtnuté~~)

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ mají být přidány následující nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **bolest břicha, zvracení**

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ mají být přidány následující nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **pruritus, vyrážka**

Do třídy orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ mají být přidány následující nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **dysartrie**

Do třídy orgánových systémů „Poruchy imunitního systému“ mají být přidány následující nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **hypersenzitivní reakce**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

Do příbalové informace mají být odpovídajícím způsobem s frekvencí není známo zahrnuty výše navrhované změny v souhrnu údajů o přípravku, a to za použití laických pojmů, např. svědění namísto pruritu, nezřetelná řeč namísto dysartrie, alergické reakce namísto hypersenzitivní reakce.

- Bod 4

Bolest břicha, zvracení, svědění, vyrážka, nezřetelná řeč, alergické reakce.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	7. listopadu 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. ledna 2016

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

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

For tizanidin var der i alt 150 indberetninger om abdominalsmerter, 101 om opkastning, 75 om pruritus og 95 om udslæt. Dysartri blev indberettet i 38 indberetninger, og taleforstyrrelser i 41 indberetninger. For dysartri er der desuden en relevant virkningsmekanisme via reduceret muskeltonus, der kan medføre sløret tale. På grund af det ret høje samlede antal indberetninger kan en årsagssammenhæng mellem ovennævnte reaktioner og behandling med tizanidin ikke udelukkes.

Der er indberettet hypersensitivitetsreaktioner ved behandling med tizanidin. Skønt der i mange af tilfældene er tale om alternative ætiologier og andre mistænkte lægemidler, kan en årsagssammenhæng med tizanidin ikke helt udelukkes.

På baggrund af de foreliggende data om tizanidin fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende tizanidin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

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

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tizanidin er CMDh af den opfattelse, at benefit/riskforholdet for de lægemidler, der indeholder tizanidin, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne ene PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende tizanidin aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændringer af sådanne markedsføringstilladelse.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de pågældende afsnit af produktresuméet (tilføjelser med fed skrift og understregning, slettet tekst med gennemstregning)

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Mave-tarmkanalen" med hyppigheden ikke kendt: **Abdominalmerter, opkastning**

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden ikke kendt: **Pruritus, udslæt**

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Nervesystemet" med hyppigheden ikke kendt: **Dysartri**

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "immunsystemet" med hyppigheden ikke kendt: **Hypersensitivitetsreaktioner**

Ændringer i de relevante afsnit af indlægssedlen

Ovennævnte påtænkte ændringer af produktresuméet bør afspejles passende i indlægssedlen i lægmandssprog, f.eks. abdominalsmerter som mavesmerter, pruritus som kløe, dysartri som sløret tale, hypersensitivitetsreaktioner som allergiske reaktioner med ikke kendt hyppighed.

- Afsnit 4

Mavesmerter, opkastning, kløe, sløret tale, allergiske reaktioner.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne udtalelse

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh's møde i september
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	7. november 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	6. januar 2016

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Tizanidin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Kumulativ gab es im Zusammenhang mit Tizanidin 150 Berichte über Abdominalschmerzen, 101 Berichte über Erbrechen, 75 Berichte über Pruritus und 95 Berichte über Ausschlag. In 38 Fällen wurde über Dysarthrie und in 41 Fällen über Sprachstörungen berichtet. Bei Dysarthrie besteht außerdem ein relevanter Wirkmechanismus mittels eines reduzierten Muskeltonus, der zu verwaschener Sprache führen kann. Da die kumulierte Anzahl an Meldungen relativ hoch ist, kann ein Zusammenhang der oben genannten Nebenwirkungen mit der Tizanidin-Behandlung nicht ausgeschlossen werden.

In Zusammenhang mit der Tizanidin-Behandlung wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Obwohl in vielen Fällen alternative Ätiologien und andere unter Verdacht stehende Arzneimittel existieren, kann ein kausaler Zusammenhang mit Tizanidin nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten in Bezug auf Tizanidin der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Tizanidin enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tizanidin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Tizanidin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh ist der Ansicht, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Tizanidin 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 der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (Ergänzungen sind **fett und unterstrichen**, Streichungen sind durchgestrichen)

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Abdominalschmerzen, Erbrechen**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Pruritus, Ausschlag**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Dysarthrie**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Überempfindlichkeitsreaktionen**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

Die oben vorgeschlagenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollten, mit der Häufigkeit „nicht bekannt“, in einem für Laien geeigneten Wortlaut angemessen in der Packungsbeilage wiedergegeben werden, z. B. „Abdominalschmerzen“ als „Bauchschmerzen“, „Pruritus“ als „Juckreiz“, „Dysarthrie“ als „verwaschene Sprache“ und „Überempfindlichkeitsreaktionen“ als „allergische Reaktionen“.

- Abschnitt 4

Bauchschmerzen, Erbrechen, Juckreiz, verwaschene Sprache, allergische Reaktionen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	7. November 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. Januar 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 (PSUR) για την τιζανιδίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αναφέρθηκαν συνολικά 150 περιστατικά κοιλιακού άλγους, 101 περιστατικά εμέτου, 75 περιστατικά κνησμού και 95 περιστατικά εξανθήματος με την τιζανιδίνη. Σε 38 περιπτώσεις αναφέρθηκε δυσαρθρία και σε 41 διαταραχή της ομιλίας. Στη δυσαρθρία, υπεύθυνος για τη συγκεχυμένη ομιλία είναι και ένας άλλος μηχανισμός ο οποίος σχετίζεται με τη μείωση του μυϊκού τόνου. Λόγω του αρκετά μεγάλου συνολικού αριθμού των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο συσχετισμός τους με τη θεραπεία τιζανιδίνης.

Σε συνδυασμό με τη θεραπεία τιζανιδίνης έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Παρόλο που σε πολλές περιπτώσεις υπάρχουν και άλλες αιτιολογίες ή ενοχοποιούνται και άλλα φάρμακα, η αιτιολογική συσχέτιση με την τιζανιδίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τιζανιδίνη, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τιζανιδίνη.

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 την τιζανιδίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία τιζανιδίνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

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

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες των εθνικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (οι προσθήκες με έντονη γραφή και υπογράμμιση, οι διαγραφές με διακριτή διαγραφή)

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του γαστρεντερικού» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες υπό την κατηγορία συχνότητας Μη γνωστές: **Κοιλιακό άλγος, έμετος**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες υπό την κατηγορία συχνότητας Μη γνωστές: **Κνησμός, εξάνθημα**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του νευρικού συστήματος» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες υπό την κατηγορία συχνότητας Μη γνωστές: **Δυσαρθρία**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες υπό την κατηγορία συχνότητας Μη γνωστές: **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του φύλλου οδηγιών χρήσης

Οι ως άνω προτεινόμενες τροποποιήσεις της ΠΧΠ πρέπει να αποτυπωθούν δεόντως στο φύλλο οδηγιών χρήσης με όρους κατανοητούς στο ευρύ κοινό, π.χ. το κοιλιακό άλγος ως πόνος στο στομάχι, ο κνησμός ως φαγούρα, η δυσαρθρία ως κακή άρθρωση, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ως αλλεργικές αντιδράσεις με συχνότητα μη γνωστή.

- Παράγραφος 4

Πόνος στο στομάχι, έμετος, φαγούρα, κακή άρθρωση, αλλεργικές αντιδράσεις.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	7 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for tizanidine, the scientific conclusions are as follows:

Cumulatively, there were 150 reports of abdominal pain, 101 reports of vomiting, 75 reports of pruritus, and 95 reports of rash for tizanidine. Dysarthria was reported in 38 reports and speech disorder in 41 reports. For dysarthria, there is also a relevant mechanism of action via reduced muscle tone that may lead to blurred speech. Due to their reasonably high cumulative reporting rates, the relationship of the above mentioned adverse reactions with the treatment with tizanidine cannot be ruled out.

Hypersensitivity reactions have been reported in conjunction with tizanidine treatment. Although there are alternative aetiologies and other suspect drugs present in many cases, a causal relationship with tizanidine cannot be completely ruled out.

Therefore, in view of available data regarding tizanidine, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing tizanidine were warranted.

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

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

On the basis of the scientific conclusions for tizanidine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance tizanidine is favourable 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 tizanidine 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 products

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (additions in **bold & underlined**, deletions in ~~strikethrough~~)

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC "Gastrointestinal disorders" with a frequency not known: **Abdominal pain, Vomiting**

The following adverse reactions should be added under the SOC "Skin and subcutaneous tissue disorders" with a frequency not known: **Pruritus, Rash**

The following adverse reactions should be added under the SOC "Nervous system disorders" with a frequency not known: **Dysarthria**

The following adverse reactions should be added under the SOC "Immune system disorders" with a frequency not known: **Hypersensitivity reactions**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

The above proposed changes to the SmPC should be adequately reflected in lay terms in the package leaflet, e.g. abdominal pain as stomach pain, pruritus as itching, dysarthria as blurred speech, hypersensitivity reactions as allergic reactions with a frequency not known.

- Section 4

Stomach pain, Vomiting, Itching, Blurred speech, Allergic reactions.

Annex III

Timetable for the implementation of this position>

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

En total se han identificado 150 casos de dolor abdominal, 101 casos de vómitos, 75 de prurito y 95 de exantema asociados a tizanidina. Se registraron 38 casos de disartria y 41 de trastornos del habla. En el caso de la disartria, existe también un mecanismo de acción relevante mediante la reducción del tono muscular, que puede provocar confusión en el habla. Debido a que el número de casos acumulados son relativamente elevados, la asociación entre las reacciones adversas arriba mencionadas y el tratamiento con tizanidina no se puede descartar.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con tizanidina. Aunque existen otras posibles etiologías y, en muchos casos, se estaba recibiendo tratamiento simultáneo con otros fármacos sospechosos, no se puede descartar una relación causal con el tratamiento con tizanidina.

Por tanto, a la vista de los datos disponibles sobre la tizanidina, el PRAC consideró necesarios estos cambios en la información sobre el producto para los medicamentos que contienen tizanidina.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tizanidina, el CMDh considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo tizanidina es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

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

Anexo II

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

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo en **negrita y subrayado**, texto eliminado ~~tachado~~)

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) «Trastornos gastrointestinales», con frecuencia no conocida: **Dolor abdominal, vómitos**

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo», con frecuencia no conocida: **Prurito, exantema.**

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos del sistema nervioso», con frecuencia no conocida: **Disartria**

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos del sistema inmunológico», con frecuencia no conocida: **Reacciones de hipersensibilidad**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Los cambios en la Ficha Técnica arriba propuestos deben quedar convenientemente reflejados en el prospecto, en un lenguaje comprensible; por ejemplo, «dolor abdominal» como «dolor de estómago», «prurito» como «picor», «disartria» como «confusión en el habla», «reacciones de hipersensibilidad» como «reacciones alérgicas» con frecuencia no conocida.

- Sección 4

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

Dolor de estómago, vómitos, picor, confusión en el habla, reacciones alérgicas.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en septiembre
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	7 de noviembre de 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6 de enero de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet tisanidiini perioodilise ohutusaruande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tisanidiini kasutamisel on kumulatiivselt 150 korral teatatud kõhuvalust, 101 korral oksendamisest, 75 korral kihelusest ja 95 korral lööbest. Düsartriast teatati 38 ja kõnehäirest 41 korral. Düsartria korral võib ebaselge kõne olla põhjustatud tisanidiini lihastoonust vähendavast toimest. Lähtudes teatiste võrdlemisi suurest kumulatiivsest arvust, ei saa välistada eespool mainitud kõrvalnähtude ja tisanidiiniravi seost.

Tisanidiiniraviga seoses on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Kuigi neil juhtudel leidis ka teisi võimalike põhjuseid reaktsioonide tekkeks ja paljudel juhtudel kasutati samaaegselt teisi kahtlustatavaid ravimeid, ei saa põhjuslikku seost tisanidiiniga täielikult välistada.

Arvestades olemasolevaid andmeid tisanidiini kohta, leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et tisanidiini sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmine on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tisanidiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena tisanidiini sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande selles hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tisanidiini sisaldavatele ravimitele soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb lisada ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse
(lisatav tekst on paksus kirjas ja alla joonitud, kustutatav tekst läbi kriipsutatud)

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „seedetrakti häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed: **Kõhuvalu, oksendamine**

Organsüsteemi klassi „naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed: **Kihelus, lööve**

Organsüsteemi klassi „närvisüsteemi häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed: **Düsartria**

Organsüsteemi klassi „immuunsüsteemi häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed: **Ülitundlikkusreaktsioonid**

Muudatused, mis tuleb lisada pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Ravimi omaduste kokkuvõtte eespool soovitatud muudatusi tuleb adekvaatselt ja arusaadava sõnastusega kajastada pakendi infolehel, näiteks selgitades düsartriat ebaselge kõnena ja ülitundlikkusreaktsioone allergiareaktsioonidena, esinemissagedusega „teadmata“.

- Lõik 4

Kõhuvalu, oksendamine, kihelus, ebaselge kõne, allergireaktsioonid.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi septembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine riiklikele pädevatele asutustele:	7. november 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. jaanuar 2016

Liite I

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt titsanidiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Titsanidiinin käytön yhteydessä on tehty yhteensä 150 ilmoitusta vatsakivusta, 101 ilmoitusta oksentelusta, 75 ilmoitusta kutinasta ja 95 ilmoitusta ihottumasta. Dysartriasta tehtiin 38 ilmoitusta ja puhehäiriöstä 41 ilmoitusta. Mitä dysartriaan tulee, titsanidiinin lihasjänteyttä alentava vaikutus voi aiheuttaa puheen epäselvyyttä. Koska ilmoitusten määrä on melko suuri, edellä mainittujen haittavaikutusten ja titsanidiinihoidon välistä yhteyttä ei voida sulkea pois.

Titsanidiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu yliherkkyysoireita. Vaikka monissa tapauksissa on vaihtoehtoisia syitä ja muita mahdollisesti vaikuttaneita lääkkeitä, titsanidiiniin liittyvää syy-yhteyttä ei voida täysin sulkea pois.

Niinpä PRAC katsoi titsanidiinista saatavissa olevien tietojen perusteella, että titsanidiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin tehtävät muutokset ovat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Titsanidiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että titsanidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyötyriskisuhde on suotuisa, mikäli tuotetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden tuotetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisäykset on lihavoitu ja alleviivattu, poistetut kohdat yliviivattu)

- Kohta 4.8.

Elinluokkaan ruoansulatuselimistö on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: **Vatsakipu, oksentelu**

Elinluokkaan iho ja ihonalainen kudος on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: **Kutina, ihottuma**

Elinluokkaan hermosto on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon: **Dysartria**

Elinluokkaan immuunijärjestelmä on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: **Yliherkkyysoreaktiot**

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Edellä ehdotetut valmisteyhteenvedon muutokset on esitettävä pakkausselosteessa asianmukaisesti ja yleiskielellä, esimerkiksi abdominaalinen kipu vatsakipuna, pruritus kutinana, dysartria puheen epäselvyytenä ja yliherkkyysoreaktiot allergisina reaktioina, joiden esiintymistiheys on tuntematon.

- Kohta 4

Vatsakipu, oksentelu, kutina, puheen epäselvyys, allergiset reaktiot.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu>

Sopimuksen täytäntöönpanon aikataulu

CMDh: n päätöksen hyväksyminen:	CMDh: n kokous syyskuussa
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7. marraskuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6. tammikuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la tizanidine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Cumulativement, 150 cas de douleurs abdominales, 101 cas de vomissements, 75 cas de prurit, et 95 cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la tizanidine. Une dysarthrie a été rapportée dans 38 cas et des troubles de l'élocution dans 41 cas. Pour la dysarthrie, il existe également un mécanisme d'action pertinent lié à une diminution du tonus musculaire qui peut entraîner des difficultés d'élocution. Du fait de leurs taux de notification cumulés raisonnablement élevés, la relation entre les effets indésirables susmentionnés et le traitement par la tizanidine ne peut être exclue.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées lors d'un traitement par la tizanidine. Bien qu'il y ait d'autres étiologies possibles et d'autres médicaments suspectés présents dans de nombreux cas, une relation de causalité avec la tizanidine ne peut être complètement exclue.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant la tizanidine, le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant de la tizanidine s'imposaient.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la tizanidine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant la substance active tizanidine est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la tizanidine 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 à l'information sur le produit des médicaments
autorisés au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est **en gras et souligné** et le texte supprimé est ~~barré~~)

- Rubrique 4.8.

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections gastro-intestinales» avec une fréquence indéterminée: **Douleurs abdominales, vomissements**

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» avec une fréquence indéterminée: **Prurit, éruption cutanée**

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système nerveux» avec une fréquence indéterminée: **Dysarthrie**

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système immunitaire» avec une fréquence indéterminée: **Réactions d'hypersensibilité**

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

Les modifications du RCP proposées ci-dessus doivent apparaître de manière appropriée en termes clairs dans la notice, par exemple douleurs abdominales au lieu de douleurs à l'estomac, prurit au lieu de démangeaisons, dysarthrie au lieu de difficultés d'élocution, réactions d'hypersensibilité au lieu de réactions allergiques avec une fréquence indéterminée.

- Rubrique 4.

Douleurs à l'estomac, vomissements, démangeaisons, difficultés d'élocution, réactions allergiques.

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 septembre
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	7 novembre 2015
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):	6 janvier 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za tizanidin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Kumulativno je prijavljeno 150 slučajeva abdominalne boli, 101 slučaj povraćanja, 75 slučajeva pruritusa i 95 slučajeva osipa uz tizanidin. Dizarija je prijavljena u 38 slučajeva, a poremećaj govora u 41 slučaju. U slučaju dizarije također je zabilježen relevantan mehanizam djelovanja smanjenjem mišićnog tonusa, što može rezultirati nejasnim govorom. Zbog razmjerno visokih kumulativnih stopa njihovih prijava ne može se isključiti povezanost gore navedenih nuspojava s liječenjem tizanidinom.

Reakcije preosjetljivosti prijavljivane su u vezi s liječenjem tizanidinom. Iako u mnogim slučajevima postoje alternativne etiologije i drugi suspektni lijekovi, uzročno-posljedična veza s tizanidionom ne može se u potpunosti isključiti.

Stoga, uzimajući u obzir dostupne podatke u vezi s tizanidinom, PRAC je zaključio da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže tizanidin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima PRAC-a.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tizanidin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar tizanidin povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje 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 trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže tizanidin.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (dopune su otisnute masnim i podcrtanim slovima, brisanja su ~~prekrižena~~)

- Dio 4.8.

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava”, uz kategoriju učestalosti: nepoznato: **Abdominalna bol, povraćanje**

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva”, uz kategoriju učestalosti: nepoznato: **Pruritus, osip**

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji živčanog sustava”, uz kategoriju učestalosti: nepoznato: **Dizartrija**

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji imunološkog sustava” klasifikacije organskih sustava, uz kategoriju učestalosti: nepoznato: **Reakcije preosjetljivosti**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

Prethodno predložene izmjene sažetka opisa svojstava lijeka potrebno je primjereno navesti jezikom razumljivim laicima u uputi o lijeku, primjerice abdominalnu bol kao bol u trbuhu, pruritus kao svrbež, dizartriju kao nejasan govor, reakcije preosjetljivosti kao alergijske reakcije uz kategoriju učestalosti: nepoznato.

- Dio 4.:

Bol u trbuhu, povraćanje, svrbež, nejasan govor, alergijske reakcije.

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. studenog 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	6. siječnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeinek a módosításának az indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a tizanidinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Összesítve a tizanidin vonatkozásában 150 beszámoló szolt hasi fájdalomról, 101 hányásról, 75 viszketésről, 95 pedig kiütésről. Dizartriáról számoltak be 38 jelentésben, beszédzavarról pedig 41 jelentésben. A dizartriát illetően a csökkent izomtónus révén is létezik egy releváns hatásmechanizmus, amely elkenet beszédet okozhat. A meglehetősen magas kumulatív jelentési arányok miatt nem lehet kizárni az összefüggést a fent említett mellékhatások és a tizanidin kezelés között.

A tizanidin kezelés kapcsán túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Bár számos esetben alternatív etiológiák és egyéb gyanús gyógyszerek merültek fel, a tizanidinnel való ok-okozati kapcsolatot nem lehet teljes mértékben kizárni.

Ezért a tizanidin vonatkozásában rendelkezésre álló adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a tizanidin tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak a módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosításának az indoklása

A tizanidinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a tizanidin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek 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, tizanidint 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 gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (kiegészítések vastag betűvel és aláhúzva, törlések áthúzva)

- 4.8 pont

Az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **Hasi fájdalom, hányás**

„A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **Pruritusz, bőrküetés**

Az „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **Dizartria**

Az „Immunrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **Túlérzékenységi reakciók**

A betegájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

Az alkalmazási előírás fent javasolt módosításait megfelelően, laikus kifejezésekkel kell tükröznie a betegájékoztatónak, például a hasi fájdalmat gyomorfájdalomként, a prurituszt viszketésként, a dizartriát elkent beszédként, a túlérzékenységi reakciókat allergiás reakciókként, „nem ismert” gyakorisággal.

- 4. pont

Gyomorfájdalom, hányás, viszketés, elkent beszéd, allergiás reakciók.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	Szeptemberi CMDh-ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. november 7.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 6.

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per tizanidina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Cumulativamente, sono pervenute 150 segnalazioni di dolore addominale, 101 segnalazioni di vomito, 75 segnalazioni di prurito e 95 segnalazioni di eruzione cutanea in associazione all'uso di tizanidina. Vi sono state 38 segnalazioni di disartria e 41 segnalazioni di disturbi del linguaggio. Nel caso della disartria, si osserva anche uno specifico meccanismo d'azione correlato a una riduzione del tono muscolare, che può causare linguaggio confuso. In considerazione dei tassi ragionevolmente alti di segnalazioni cumulative, non si può escludere un nesso tra le reazioni avverse elencate e il trattamento a base di tizanidina.

Sono state riferite reazioni di ipersensibilità in associazione al trattamento con tizanidina. Sebbene in molti casi vi siano eziologie alternative e un uso concomitante di altri farmaci sospetti, non è possibile escludere del tutto una relazione causale con tizanidina.

Alla luce dei dati disponibili relativi a tizanidina, il PRAC ritiene che le variazioni alle informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti tizanidina siano giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

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

Il CMDh ha concluso che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione del singolo PSUR devono essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad ulteriori medicinali contenenti tizanidina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificate di conseguenza.

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
(le aggiunte sono riportate in **grassetto e sottolineate**, le cancellature sono ~~barrate~~)

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC (Classificazione per sistemi e organi)

"Patologie gastrointestinali" con frequenza non nota: **Dolore addominale, vomito**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC (Classificazione per sistemi e organi)

"Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza non nota: **Prurito, eruzione cutanea**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC (Classificazione per sistemi e organi)

"Patologie del sistema nervoso" con frequenza non nota: **Disartria**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC (Classificazione per sistemi e organi)

"Disturbi del sistema immunitario" con frequenza non nota: **Reazioni di ipersensibilità**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

Le suddette proposte di modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto devono essere adeguatamente riportate nel foglio illustrativo in un linguaggio semplice, utilizzando per esempio le seguenti espressioni: mal di stomaco anziché dolore addominale, prurito, linguaggio confuso anziché disartria, reazioni di ipersensibilità anziché reazioni allergiche con frequenza non nota.

- Paragrafo 4

Mal di stomaco, vomito, prurito, linguaggio confuso, reazioni allergiche

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di settembre
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 novembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 gennaio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Iš viso, vartojant tizanidiną, gauta 150 pranešimų apie pilvo skausmą, 101 pranešimas apie vėmimą, 75 pranešimai apie niežulį ir 95 pranešimai apie išbėrimą. Dizartrija nurodyta 38 pranešimuose, kalbos sutrikimas – 41 pranešime. Kalbant apie dizartriją, neaiški kalba taip pat gali pasireikšti dėl atitinkamo sumažėjusio raumenų tonuso veikimo mechanizmo. Dėl pakankamai didelio bendro pranešimų apie pirmiau minėtas nepageidaujamas reakcijas skaičiaus jų ryšio su gydymu tizanidinu galimybės negalima atmesti.

Taikant gydymą tizanidinu, gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas. Nors daugeliu atvejų tokių reakcijų etiologija gali būti kita ir yra kitų įtariamų vaistų, priešastinio šių reakcijų ryšio su tizanidinu negalima visiškai atmesti.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su tizanidinu, *PRAC* laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tizanidino, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

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

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

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl tizanidino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos tizanidino, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

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

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruotų vaistinių preparatų informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (informacija, kuria tekstas papildomas, yra išryškinta ir pabraukta, išbraukiama informacija ~~perbraukta~~)

- 4.8 skyrius

Organų sistemos klasės (OSK) „Virškinimo trakto sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant, kad šių reakcijų dažnis nežinomas: **pilvo skausmas, vėmimas.**

OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant, kad šių reakcijų dažnis nežinomas: **niežulys, išbėrimas.**

OSK „Nervų sistemos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant, kad šių reakcijų dažnis nežinomas: **dizartriija.**

OSK „Imuninės sistemos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant, kad šių reakcijų dažnis nežinomas: **padidėjusio jautrumo reakcijos.**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Pakuotės lapelyje turi būti pateikta atitinkama informacija apie pirmiau minėtus preparato charakteristikų santraukos pakeitimus, vartojant ne specialistų vartojamus terminus, pvz., pilvo skausmas, pruritas – niežulys, dizartriija – neaiški kalba, padidėjusio jautrumo reakcijos – alerginės reakcijos, nurodant, kad šių nepageidaujamų reakcijų dažnis nežinomas.

- 4 skyrius

Pilvo skausmas, vėmimas, niežulys, neaiški kalba, alerginės reakcijos.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	Rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. lapkričio 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. sausio 6 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Kopumā par tizanidīnu ir saņemti 150 ziņojumi par vēdera sāpēm, 101 ziņojums par vemšanu, 75 ziņojumi par niezi un 95 ziņojumi par izsitumiem. Par dizartriju ziņoja 38 ziņojumos, par runas traucējumiem — 41 ziņojumā. Dizartrijas gadījumos vēl bija nozīmīgs darbības mehānisms ar samazinātu muskuļu tonusu, kas var izraisīt neskaidru runu. Tā kā kumulatīvais ziņojumu biežums ir pietiekami liels, nevar izslēgt iepriekš minēto nevēlamo blakusparādību saistību ar ārstēšanu ar tizanidīnu.

Saistībā ar ārstēšanu ar tizanidīnu ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Lai gan daudzos gadījumos ir alternatīvas etioloģijas un aizdomas par citām zālēm, nevar pilnīgi izslēgt cēloņsakarību ar tizanidīnu.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par tizanidīnu, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas tizanidīnu saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošos apakšpunktos (papildinājumi treknrakstā un pasvītroti, dzēstais teksts pārsvītrots)

- 4.8. apakšpunkts

Sistēmas orgānu klasifikācijā "Kuņģa un zarnu traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības: **vēdera sāpes, vemšana.**

Sistēmas orgānu klasifikācijā "Ādas un zemādas audu traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība: **nieze, izsitumi.**

Sistēmas orgānu klasifikācijā "Nervu sistēmas traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība: **dizartrijs.**

Sistēmas orgānu klasifikācijā "Imūnsistēmas traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība: **paaugstinātas jutības reakcijas.**

Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos

Iepriekš minētās zāļu apraksta izmaiņas ir atbilstoši, izmantojot pamata terminoloģiju, jāatspoguļo lietošanas instrukcijā, t. i., vēdera sāpes, nieze, dizartrijs kā neskaidra runa, paaugstinātas jutības reakcijas kā alerģiskas reakcijas, ar biežumu "nav zināms".

- 4. punkts

Vēdera sāpes, vemšana, nieze, neskaidra runa, alerģiskas reakcijas.

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	Septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 7. novembrī
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 6. janvārī

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal tizanidine, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

B'kolloxx, kien hemm 150 rapport ta' uġiġh addominali, 101 rapport ta' rimettar, 75 rapport ta' prurite, u 95 rapport ta' raxx għal tizanidine. Disartrija kienet irrapportata fi 38 rapport u disturb fid-diskors f'41 rapport. Għal disartrija, hemm ukoll mekkanizmu ta' azzjoni rilevanti permezz ta' tnaqqis fit-tonalità tal-muskoli li jista' jwassal għal vista m'cajpra. Minħabba r-rati ta' rapportar kumulattivi raġonevolment għoljin tagħhom, ir-relazzjoni tar-reazzjonijiet avversi msemmin hawn fuq bil-kura b'tizanidine ma tistax tiġi eskluża.

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva flimkien ma' kura b'tizanidine. Għalkemm hemm etjoloġiji alternattivi u mediċini suspettati oħrajn preżenti f'ħafna każijiet, relazzjoni kawżali b'tizanidine ma tistax tiġi kompletament eskluża.

Għalhekk, fid-dawl tad-data disponibbli dwar tizanidine, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom tizanidine kienu ġġustifikati.

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

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal tizanidine, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva tizanidine huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom tizanidine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti 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-prodotti mediċinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (żidiet b'tipa grassa u sottolinjati, thassir bl-~~ingassar~~)

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għandhom jiżdiedu taħt I-SOC "Disturbi gastro-intestinali" bi frekwenza mhux magħrufa: **Uġiġħ addominali, Rimettar**

Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għandhom jiżdiedu taħt I-SOC "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda" bi frekwenza mhux magħrufa: **Ħakk, Raxx**

Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għandhom jiżdiedu taħt I-SOC "'Disturbi fis-sistema nervuża" bi frekwenza mhux magħrufa: **Disartrija**

Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għandhom jiżdiedu taħt I-SOC "Disturbi fis-sistema immuni" bi frekwenza mhux magħrufa: **Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

Il-bidliet proposti hawn fuq fl-SmPC għandhom jiġu riflessi b'mod adegwat f'termini sempliċi fil-fuljett ta' tagħrif, eż. uġiġħ addominali bħall-uġiġħ fl-istonku, prurite bħala ħakk, disartrija bħala diskors mhux ċar, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal reazzjonijiet allergiċi bi frekwenza mhux magħrufa.

- Sezzjoni 4

Uġiġħ fl-istonku, Rimettar, ħakk, Diskors mhux ċar, Reazzjonijiet allergiċi.

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	7 ta' Novembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Jannar 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen 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 tizanidine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In totaal waren er voor tizanidine 150 meldingen van buikpijn, 101 meldingen van braken, 75 meldingen van pruritus en 95 meldingen van huiduitslag. Dysartrie werd 38 keer gemeld en spraakstoornis 41 keer. Bij dysartrie is ook sprake van een relevant werkingsmechanisme via verminderde spiertonus die kan leiden tot onduidelijke spraak. Vanwege het redelijk hoge cumulatieve aantal meldingen kan het verband tussen de hierboven vermelde ongewenste reacties en de behandeling met tizanidine niet worden uitgesloten.

Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld bij behandeling met tizanidine. Hoewel er in veel gevallen alternatieve etiologieën en andere verdachte geneesmiddelen aanwezig zijn, kan een oorzakelijk verband met tizanidine niet volledig worden uitgesloten.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens over tizanidine, van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die tizanidine bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door de PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tizanidine is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van de geneesmiddelen die de werkzame stof tizanidine bevatten gunstig 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 tizanidine 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 de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken (toevoegingen vet en onderstreept, verwijderingen ~~deergestreept~~)

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Maag-darmstelselaandoeningen' met de frequentie niet bekend: **Buikpijn, braken**

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie niet bekend: **Pruritus, huiduitslag**

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Zenuwstelselaandoeningen' met de frequentie niet bekend: **Dysartrie**

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Immuunsysteemaandoeningen' met de frequentie niet bekend: **Overgevoeligheidsreacties**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiters

De hierboven voorgestelde veranderingen in de SPC dienen in de bijsluiters adequaat in leekentermen te worden weergegeven, bijv. buikpijn als maagpijn, pruritus als jeuk, dysartrie als onduidelijke spraak, overgevoeligheidsreacties als allergische reacties, met de frequentie niet bekend.

- Rubriek 4

Maagpijn, braken, jeuk, onduidelijke spraak, allergische reacties.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	September 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	7 november 2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 januari 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę sprawozdanie oceniające PRAC dotyczące raportów PSUR dla tyzanidyny, wnioski naukowe są następujące:

łącznie dla tyzanidyny zgłoszono 150 przypadków bólu brzucha, 101 przypadków wymiotów, 75 przypadków świądu i 95 przypadków wysypki. Zgłoszono 38 przypadków dyzartrii i 41 przypadków zaburzeń mowy. W dyzartrii wystąpił też istotny mechanizm działania przez zmniejszenie napięcia mięśniowego, co może prowadzić do niewyraźnej mowy. Z powodu dość dużego zbiorczego wskaźnika zgłoszeń nie można całkowicie wykluczyć związku wyżej wymienionych działań niepożądanych z leczeniem tyzanidyną.

W związku z leczeniem tyzanidyną zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Choć w wielu przypadkach występują alternatywne etiologie i stosowane są inne podejrzewane leki, nie można całkowicie wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem tyzanidyny.

W związku z tym, wobec dostępnych danych dotyczących tyzanidyny, PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających tyzanidynę.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tyzanidyny CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną tyzanidynę jest korzystny, pod warunkiem wprowadzenia do druków informacyjnych proponowanych zmian.

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

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst został pogrubiony i podkreślony, tekst usunięty został ~~przekreślony~~)

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia żołądka i jelit” z częstością nieznana: **ból brzucha, wymioty**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” z częstością nieznana: **świąd, wysypka**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia układu nerwowego” z częstością nieznana: **dyzartria**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia układu immunologicznego” z częstością nieznana: **reakcje nadwrażliwości**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach ulotki dla pacjenta

Powyższe zmiany w ChPL należy stosownie odzwierciedlić prostym językiem w ulotce dla pacjenta, np. świąd jako swędzenie, dyzartria jako zaburzenia mowy, reakcje nadwrażliwości jako reakcje alergiczne z częstością nieznana.

- Punkt 4

Ból brzucha, wymioty, swędzenie, zaburzenia mowy, reakcje alergiczne.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh we wrześniu
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	7 listopada 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 stycznia 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

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

Cumulativamente, houve 150 notificações de dor abdominal, 101 notificações de vômitos, 75 notificações de prurido e 95 notificações de erupção cutânea para a tizanidina. Foram notificados casos de disartria em 38 notificações e de distúrbios da fala em 41 notificações. No que diz respeito à disartria, existe também um mecanismo de ação relevante devido à redução do tônus muscular que pode causar fala arrastada. Devido às suas taxas de notificação cumulativas razoavelmente altas, não é possível excluir a relação entre as reações adversas supramencionadas e o tratamento com tizanidina.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade associadas ao tratamento com tizanidina. Apesar de, em muitos dos casos, existirem etiologias alternativas e estarem presentes outros medicamentos suspeitos, não é possível excluir totalmente uma relação causal com a tizanidina.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativos à tizanidina, o PRAC considerou serem necessárias alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos contendo tizanidina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à tizanidina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo a substância ativa tizanidina é favorável 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 tizanidina 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 dos medicamentos autorizados
por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (o novo texto é apresentado a **negrito e sublinhado** e o texto a ser eliminado é apresentado ~~rasurado~~)

- Secção 4.8

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças gastrointestinais», com a frequência desconhecida: **Dor abdominal, vômitos**

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos», com a frequência desconhecida: **Prurido, erupção cutânea**

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças do sistema nervoso», com a frequência desconhecida: **Disartria**

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças do sistema imunitário», com a frequência desconhecida: **Reações de hipersensibilidade**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

As alterações ao RCM acima propostas devem ser adequadamente refletidas no Folheto Informativo numa linguagem para leigos, por exemplo, dor abdominal como dor de estômago, prurido como comichão, disartria como fala arrastada, reações de hipersensibilidade como reações alérgicas, com uma frequência desconhecida.

- Secção 4

Dor de estômago, vômitos, comichão, fala arrastada, reações alérgicas.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em setembro
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	07/11/2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IAIN pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	06/01/2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tizanidină, concluziile științifice sunt următoarele:

Cumulativ, pentru tizanidină au fost 150 de raportări privind dureri abdominale, 101 raportări privind vărsături, 75 de raportări privind prurit și 95 de raportări privind erupții cutanate. Dizartria a fost menționată în 38 de raportări, iar tulburările de vorbire în 41 de raportări. În ceea ce privește dizartria, există, de asemenea, un mecanism de acțiune relevant prin intermediul scăderii tonusului muscular, care poate duce la vorbire neclară. Datorită frecvenței cumulate de raportare destul de ridicată a acestora, nu poate fi exclusă legătura dintre reacțiile adverse menționate anterior și tratamentul cu tizanidină.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate în asociere cu tratamentul cu tizanidină. Cu toate că în multe cazuri există etiologii diferite și sunt prezente alte medicamente suspecte, nu poate fi exclusă complet o legătură cauzală cu tizanidina.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la tizanidină, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin tizanidină sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tizanidină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanța activă tizanidină este favorabil sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentele
autorizate prin procedura națională**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (completările cu **caractere aldine și subliniate**, eliminările cu caractere tăiate)

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) „Tulburări gastro-intestinale” cu frecvență necunoscută: **Dureri abdominale, vărsături**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) la „Afețiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” cu frecvență necunoscută: **Prurit, erupții cutanate tranzitorii**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) „Tulburări ale sistemului nervos” cu frecvență necunoscută: **Dizartrie**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) „Tulburări ale sistemului imunitar” cu frecvență necunoscută: **Reacții de hipersensibilitate**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

Modificările propuse mai sus pentru RCP trebuie să fie reflectate în prospect în termeni pe înțelesul tuturor, de exemplu, durerea abdominală ca durere de stomac, pruritul ca mâncărimi, dizartria ca Tulburări de vorbire, reacțiile de hipersensibilitate ca reacții alergice cu frecvență necunoscută.

- Punctul 4

Durere de stomac, vărsături, mâncărimi, tulburări de vorbire, reacții alergice.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții>

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	7 noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 ianuarie 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 tizanidín sú vedecké závery nasledovné:

Pri používaní tizanidínu bolo hlásených celkovo 150 prípadov abdominálnej bolesti, 101 prípadov vracania, 75 prípadov pruritu a 95 prípadov vyrážky. Dyzartria bola hlásená v 38 prípadoch a porucha reči v 41 prípadoch. V prípade dyzartrie je tiež známy relevantný mechanizmus účinku prostredníctvom zníženého svalového tonusu, ktorý môže viesť k nezrozumiteľnej reči. Vzhľadom na pomerne vysoké súhrnné počty hlásených prípadov sa nedá vylúčiť súvislosť uvedených nežiaducich reakcií s liečbou tizanidínom.

V súvislosti s liečbou tizanidínom boli hlásené reakcie z precitlivenosti. Aj keď v mnohých prípadoch existujú alternatívne etiológie a iné podozrivé lieky, príčinný vzťah k tizanidínu sa nedá úplne vylúčiť.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa tizanidínu výbor PRAC usúdil, že v prípade liekov obsahujúcich tizanidín je potrebné vykonať zmeny v informáciách o lieku.

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 tizanidín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich účinnú látku tizanidín je priaznivý 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 tizanidín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (vložený text je uvedený **tučným a podčiarknutým písmom**, vypustený text je ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy gastrointestinálneho traktu“ s neznámou frekvenciou sa majú pridať tieto nežiaduce reakcie: **Abdominálna bolesť, vracanie**

Do triedy orgánových systémov „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ s neznámou frekvenciou sa majú pridať tieto nežiaduce reakcie: **Pruritus, vyrážka**

Do triedy orgánových systémov „Poruchy nervového systému“ s neznámou frekvenciou sa majú pridať tieto nežiaduce reakcie: **Dyzartria**

Do triedy orgánových systémov „Poruchy imunitného systému“ s neznámou frekvenciou sa majú pridať tieto nežiaduce reakcie: **Reakcie z precitlivosti**

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny

Navrhnuté zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku sa majú zodpovedajúcim spôsobom uviesť v písomnej informácii pre používateľa, a to použitím laických výrazov, napr. abdominálna bolesť ako bolesť žalúdka, pruritus ako svrbenie, dyzartria ako nezrozumiteľná reč, reakcie z precitlivosti ako alergické reakcie s neznámou frekvenciou.

- Časť 4

Bolesť žalúdka, vracanie, svrbenie, nezrozumiteľná reč, alergické reakcie.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v septembri
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. novembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. januára 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet
z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Ob upoštevanju poročila odbora PRAC o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za tizanidin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Skupno so pri uporabi tizanidina poročali o 150 primerih bolečine v trebuhu, 101 primeru bruhanja, 75 primerih pruritusa in 95 primerih izpuščaja. Poročali so tudi o 38 primerih dizartrije in 41 primerih motenj govora. Za dizartrijo obstaja tudi pomemben mehanizem delovanja prek zmanjšanega mišičnega tonusa, ki lahko povzroči nerazločno govorjenje. Zaradi precej visokih kumulativnih stopenj poročanja povezave med zgoraj navedenimi neželenimi učinki in zdravljenjem s tizanidinom ni mogoče izključiti.

V povezavi z zdravljenjem s tizanidinom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Čeprav so bili v številnih primerih mogoči tudi drugi vzroki in prisotna druga zdravila, vzročne povezave s tizanidinom ni mogoče popolnoma izključiti.

Odbor PRAC je zato na podlagi razpoložljivih podatkov o tizanidinu menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo tizanidin.

Skupina CMDh se je strinjala z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov v zvezi s tizanidinom je skupina CMDh menila, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zdravilno učinkovino tizanidin, ugodno pod pogojem, da se upoštevajo predlagane spremembe informacij o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(a) za promet z zdravilom za zdravila, zajeta v to enotno oceno redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila. Če imajo dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo tizanidin, ali če bodo takšna 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
(dodano besedilo je označeno **krepko in podčrtano**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni prebavil“ je treba dodati naslednja neželena učinka z neznano pogostnostjo: **bolečina v trebuhu, bruhanje**

Organskemu sistemu „Bolezni kože in podkožja“ je treba dodati naslednja neželena učinka z neznano pogostnostjo: **pruritus, izpuščaji**

Organskemu sistemu „Bolezni živčevja“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo: **dizartrija**

Organskemu sistemu „Bolezni imunskega sistema“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **preobčutljivostne reakcije**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo

Zgoraj navedene predlagane spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba vključiti tudi v navodila za uporabo in pri tem uporabiti nestrokovne izraze – npr. bolečina v želodcu namesto bolečina v trebuhu, srbenje namesto pruritus, nerazločno govorjenje namesto dizartrija, alergijske reakcije namesto preobčutljivostne reakcije z neznano pogostnostjo.

- Poglavlje 4

Bolečina v želodcu, bruhanje, srbenje, nerazločno govorjenje, alergijske reakcije.

Priloga III

Časovni raspored za izvajanje tega stališča

Časovni raspored za izvajanje sporazuma

Sprejetje sporazuma skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra
Posredovanje prevodov prilog k sporazumu pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Izvajanje sporazuma s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. januar 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 säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för tizanidin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Sammantaget fanns det 150 rapporter om buksmärta, 101 rapporter om kräkningar, 75 rapporter om pruritus och 95 rapporter om utslag för tizanidin. Dysartri togs upp i 38 rapporter och talstörningar i 41 rapporter. Vad gäller dysartri finns det även en relevant verkningsmekanism via nedsatt muskeltonus som kan leda till otydligt tal. Till följd av deras tämligen höga sammantagna rapporteringsfrekvenser går det inte att utesluta ett förhållande mellan de nämnda biverkningarna och behandlingen med tizanidin.

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med tizanidinbehandling. Även om det i många fall finns alternativa etiologier och andra misstänkta läkemedel, kan inte ett orsakssamband med tizanidin helt uteslutas.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna gällande tizanidin ansåg PRAC därför att ändringar i produktinformationen till läkemedel som innehåller tizanidin var nödvändiga.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tizanidin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen tizanidin är fördelaktigt 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 tizanidin 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 de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (tillägg i fet stil och understrukna, borttagningar ~~genomstrukna~~)

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Magtarmkanalen" med ingen känd frekvens: **Buksmärta, kräkningar**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Hud och subkutan vävnad" med ingen känd frekvens: **Pruritus, utslag**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Centrala och perifera nervsystemet" med ingen känd frekvens: **Dysartri**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Immunsystemet" med ingen känd frekvens: **Överkänslighetsreaktioner**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

De ovan föreslagna ändringarna i produktresumén ska återges i bipacksedeln på lämpligt sätt med enkla ord, t.ex. buksmärta i form av magont, pruritus i form av klåda, dysartri i form av otydligt tal, överkänslighetsreaktioner i form av allergiska reaktioner med ingen känd frekvens.

- Avsnitt 4

Magont, kräkningar, klåda, otydligt tal, allergiska reaktioner.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	CMD(h)-möte i september
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 november 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 januari 2016