



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016  
EMA/172346/2016  
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: milnacipran

Procedure no.: PSUSA/00002063/201504



## **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 milnacipran, the scientific conclusions are as follows:

A search in the safety database of the MAH, with the Standard MedDRA query severe cutaneous adverse reactions, retrieved 16 cases of Stevens–Johnson syndrome (SJS). Of which 10 cases reported a time to onset suggestive of milnacipran-induced eruption. In addition, the diagnosis was confirmed as SJS in 4 of the 9 patients who visited a dermatologist. Moreover, in 8 cases where no other concomitant treatments were suspected, the eruptions improved after withdrawal of milnacipran and initiation of symptomatic treatment. In conclusion the PRAC is of the view that the causal relationship between SJS and milnacipran could not be excluded.

Therefore, in view of available data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing milnacipran 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 milnacipran the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance milnacipran 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 milnacipran 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 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC "Skin and subcutaneous tissue disorders" with a frequency not known:

**Stevens–Johnson syndrome**

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

- Section 4

The following adverse reaction should be added with a frequency not known:

**Stevens-Johnson syndrome (a serious generalised illness with blistering of the skin and the mucous membranes)**

### **Annex III**

#### **Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	January 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	12 March 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	11 May 2016

## **Приложение I**

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



## **Научни заключения**

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

Търсене в базата данни за безопасност на ПРУ с въвеждане на стандартния термин по MedDRA "тежка нежелана кожна реакция" показва 16 случая на синдром на Stevens–Johnson. В 10 от тези случаи се съобщава време до проява на симптомите, което предполага обрив, предизвикан от милнаципран. Освен това диагнозата синдром на Stevens–Johnson е потвърдена при 4-ма от 9-мата пациенти, които са посетили дерматолог. При 8 от случаите няма съмнения по отношение на друго съпътстващо лечение, а обривът намалява след спирането на милнаципран и започване на симптоматично лечение. В заключение PRAC счита, че причинно-следствена връзка между синдром на Stevens–Johnson и милнаципран не може да бъде изключена.

Поради тази причина, с оглед на наличните данни, представени в разгледания(ите) ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи милнаципран, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за милнаципран CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество милнаципран, е непроменено 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) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи милнаципран, 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 подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан )**

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде прибавена в СОК "Нарушения на кожата и подкожната тъкан" с неизвестна честота:

**Синдром на Stevens–Johnson**

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

- Точка 4

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена с неизвестна честота:

**Синдром на Стивънс-Джонсън (сериозно заболяване с образуване на мехури по кожата и лигавиците, което обхваща цялото тяло)**

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

## График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	януари, 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	12 март 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 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) milnacipranu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Průzkum bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci se zaměřením na závažné kožní nežádoucí účinky zaznamenal 16 případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS). Z těchto případů byla u 10 hlášena erupce indukovaná milnacipranem. Kromě toho byla diagnóza SJS potvrzena u 4 z 9 pacientů, kteří navštívili dermatologa. Navíc u 8 případů, u kterých nebyla předpokládána žádná jiná souběžná léčba, se erupce zlepšily po vysazení milnacipranu a zahájení symptomatické léčby. Výbor PRAC dospěl k závěru, že příčinná souvislost mezi SJS a milnacipranem nemůže být vyloučena.

Výbor PRAC je v důsledku dostupných dat uvedených v revidovaném PSUR toho názoru, že změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících milnacipran jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se milnacipranu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku milnacipran 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 milnacipranu 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** (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ s frekvencí není známo:

**Stevens-Johnsonův syndrom**

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

- Bod 4

Následující nežádoucí účinek má být přidán s frekvencí není známo:

**Stevens-Johnsonův syndrom (závažné onemocnění s tvorbou puchýřů na kůži a sliznicích postihující celý organismus)**

**PŘÍLOHA III**  
**HARMONOGRAM PRO IMPLEMENTACI ZÁVĚRŮ**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. března 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 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 milnacipran er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ved en søgning på MedDRA-terminen svære kutane bivirkninger i indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase blev der fundet 16 tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS). I 10 af disse tilfælde tydede det indberettede indsættelsestidspunkt desuden på, at udslættet var milnacipran-induceret. Derudover blev diagnosen SJS bekræftet hos 4 ud af 9 patienter, som konsulterede en dermatolog. I 8 tilfælde var der desuden ingen andre samtidige behandlinger under mistanke, og udslættet aftog efter seponering af milnacipran og iværksættelse af symptomatisk behandling. PRAC er derfor af den opfattelse, at årsagssammenhængen mellem SJS og milnacipran ikke kan udelukkes.

I lyset af de tilgængelige data, der blev fremlagt i den/de gennemgåede PSUR/PSUR'er, vurderede PRAC, at det var påkrævet at ændre produktinformationen for lægemidler, der indeholder milnacipran.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for milnacipran er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det aktive stof milnacipran, er uforandret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

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

## **Bilag II**

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

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet**

(ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden ikke kendt:

**Stevens-Johnsons syndrom**

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen**

(ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)

- Punkt 4

Følgende bivirkning skal tilføjes med hyppigheden ikke kendt:

**Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig generaliseret sygdom med blisterdannelse i huden og slimhinderne)**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne aftale**



## Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde januar 2016
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. marts 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2016

## **Anhang I**

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

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

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

Eine Suche in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers (MAH) mit der standardisierten MedDRA-Abfrage „schwere unerwünschte Hautreaktionen“ erbrachte 16 Fälle von Stevens–Johnson-Syndrom (SJS). Bei 10 Fällen davon deutet die Zeit bis zum Ausbruch der Reaktion auf eine durch Milnacipran ausgelöste Hauteruption hin. Außerdem wurde die SJS-Diagnose bei 4 von 9 Patienten bestätigt, die einen Dermatologen aufgesucht hatten. In 8 Fällen, in denen keine anderen Begleitbehandlungen vermutet wurden, verbesserte sich außerdem der Hautausschlag nach dem Absetzen von Milnacipran und der Einleitung einer symptomatischen Behandlung. Das PRAC ist daher der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen SJS und Milnacipran nicht ausgeschlossen werden kann

Angesichts der verfügbaren, in dem/den überprüften PSUR(s) vorgelegten Daten ging das PRAC davon aus, dass Änderungen der Produktinformation für Arzneimittel, die Milnacipran enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für *Milnacipran* der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der Arzneimittel(s), die den Wirkstoff *Milnacipran* 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 *Milnacipran* 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 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit „Häufigkeit nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

**Stevens–Johnson-Syndrom**

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

- Abschnitt 4

Die folgende Nebenwirkung sollte mit „Häufigkeit nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

**Stevens-Johnson-Syndrom (eine schwere generalisierte Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut und den Schleimhäuten).**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 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 (PSURs) για την milnacipran, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Μία έρευνα στη βάση δεδομένων του MAH, για σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, βάσει του συστήματος Τυποποιημένων Ερωτημάτων MedDRA, αποκάλυψε 16 περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), εκ των οποίων 10 περιπτώσεις ανέφεραν χρόνο εκδήλωσης ενδεικτικό εξανθήματος προκαλούμενου από την milnacipran. Επίσης, η διάγνωση επιβεβαιώθηκε σαν SJS σε 4 από τους 9 ασθενείς που επισκέφτηκαν δερματολόγο. Επιπλέον, σε 8 περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν εικάζονταν καμία άλλη συνοδός αγωγή, το εξάνθημα βελτιώθηκε μετά από την απόσυρση της milnacipran και την έναρξη συμπτωματικής αγωγής. Σαν συμπέρασμα, η PRAC είναι της άποψης ότι η αιτιότητα μεταξύ SJS και milnacipran δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Συνεπώς, λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων στοιχείων τα οποία προσκομίστηκαν στις αναθεωρημένες PSUR(s), η PRAC θεωρεί ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος φαρμάκων που περιέχουν milnacipran έχουν διαβεβαιωθεί.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας**

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

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν milnacipran 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 καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

- Παράγραφος 4.8

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στις “Διαταραχές του δέρματος και του υπόδερμι ιστού” (SOC) με μη γνωστή συχνότητα:

#### **Σύνδρομο Stevens–Johnson**

**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

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί με μη γνωστή συχνότητα:

#### **Σύνδρομο Stevens–Johnson (σοβαρή γενικευμένη νόσος με φλυκταίνωση του δέρματος και των βλεννογόνων)**

**Παράρτημα ΙΙΙ**  
**Όροι για τις άδειες κυκλοφορίας**

## Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	12 Μαρτίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 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 milnacipran, las conclusiones científicas son las siguientes:

La búsqueda realizada en la base de datos de reacciones adversas del Titular de la Autorización de Comercialización, utilizando el término estándar de MedDRA "severe cutaneous adverse reactions" (reacciones adversas cutáneas graves), obtuvo 16 casos de síndrome de Stevens–Johnson (SSJ). En 10 de esos casos se señalaba un tiempo hasta el inicio sugestivo de erupción cutánea inducida por milnaciprán. Además, se confirmó el diagnóstico de SSJ en 4 de los 9 pacientes que acudieron al dermatólogo. Por otro lado, en 8 casos en los que no se sospechó ningún otro tratamiento concomitante las erupciones mejoraron después de la retirada de milnacipran y del inicio de tratamiento sintomático. En conclusión, el PRAC mantiene la opinión de que no se puede excluir la relación causal entre el SSJ y el milnaciprán.

Por lo tanto, a la vista de los datos disponibles presentados en los IPs revisados, el PRAC consideró que estaba justificado hacer cambios en la ficha técnica de los medicamentos que contienen milnacipran.

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

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

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

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen milnacipran 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 subrayado y negrita, texto eliminado ~~tachado~~)

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa bajo el encabezado SOC "Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo" con una frecuencia desconocida:

**Síndrome de Stevens–Johnson**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto** (introducir texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)

- Sección 4

Se debe añadir la siguiente reacción adversa con una frecuencia desconocida:

**Síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad generalizada grave con formación de ampollas en la piel y las membranas mucosas)**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en enero de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	12 de marzo de 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11 de mayo de 2016

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

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

Otsing müügiloa hoidja ohutusandmebaasis standardiseeritud MedDRA päringu alusel raskete naha kõrvaltoimete kohta andis tulemuseks 16 Stevens-Johnsoni sündroomi (SJS) juhtu. Neist 10 juhul toetas kõrvaltoime tekkeärg võimalust, et see oli põhjustatud milnatsipraani kasutamisest. Lisaks pöördus neist 9 patsienti dermatoloogi poole ning neist 4 patsiendil kinnitati, et tegemist on SJS-ga. 8 juhul, mille korral ei kasutatud muud samaaegset kahtlustatavat ravi, paranes lööve pärast milnatsipraani kasutamise lõpetamist ja sümptomaatilise ravi alustamist. Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et SJSi ja milnatsipraani vahelist põhjuslikku seost ei saa välistada.

Seega, võttes arvesse kõnealustes perioodilistes ohutusaruannetes sisalduvat teavet, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et milnatsipraani sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmine on õigustatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Milnatsipraani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet milnatsipraan sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite 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 milnatsipraani sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

## **II lisa**

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

**Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohasesse lõikudesse**  
(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst ~~läbikriipsutatud~~)

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb lisada järgmine kõrvaltoime teadmata esinemissagedusega:

**Stevens–Johnsoni sündroom**

**Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohasesse lõikudesse**  
(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst ~~läbikriipsutatud~~)

- Lõik 4

Lisada tuleb järgmine kõrvaltoime teadmata esinemissagedusega:

**Stevens-Johnsoni sündroom (tõsine üldhaigus, millega kaasneb naha ja limaskestade villiline lööve)**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**



## Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek jaanuaris 2016
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	12. märts 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11. mai 2016

## **Liite I**

### **Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset johtopäätökset**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt milnasipraania koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Kun myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta haettiin tavanomaisten MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisia vaikeita, ihoon liittyviä haittatapahtumia, löytyi 16 Stevens–Johnsonin oireyhtymätapausta. Näistä 10 tapauksessa oireyhtymän ilmoitettu puhkeamisaika viittasi milnasipraaniin. Lisäksi Stevens–Johnsonin oireyhtymän diagnoosi vahvistettiin 4 potilaalla 9:stä, jotka kävivät ihotautilääkärillä. Lisäksi 8 tapauksessa, joissa muuta samanaikaista hoitoa ei epäilty, ihottuma lievittyi milnasipraanin keskeyttämisen ja oireenmukaisen hoidon aloittamisen jälkeen. Yhteenvedon PRAC toteaa, että Stevens–Johnsonin oireyhtymän ja milnasipraanin välistä syy-yhteyttä ei voida poissulkea.

Käsiteltyjen PSUR-raporttien tarjoamien tietojen perusteella PRAC katsoi, että milnasipraania sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehdyt muutokset olivat oikeutettuja.

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

## **Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet**

Milnasipraania koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että milnasipraania sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on muuttumaton mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

## **Liite II**

### **Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

### **Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset**

(lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan "Iho ja ihonalainen kudokset", ja sen esiintymistiheys on tuntematon:

#### **Stevens-Johnsonin oireyhtymä**

### **Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset**

(lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

- Kohta 4

Seuraava haittavaikutus on lisättävä tekstiin, ja sen esiintymistiheys on tuntematon:

#### **Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava, laajalle levinnyt sairaus, johon liittyy ihon ja limakalvojen rakkulamuodostusta)**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous, tammikuu 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12. maaliskuu 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11. toukokuu 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 relatif aux PSUR concernant le milnacipran, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Une recherche effectuée dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM avec la requête MedDRA standardisée « réactions indésirables cutanées sévères » a retrouvé 16 cas de syndrome de Stevens-Johnson. Pour 10 de ces cas, le délai d'apparition des effets était évocateur d'une éruption induite par le milnacipran. De plus, le diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson a été confirmé chez 4 des 9 patients qui ont consulté un dermatologue. En outre, dans 8 cas où aucun traitement concomitant n'était suspecté, une amélioration des éruptions a été observée après le retrait du milnacipran et l'instauration d'un traitement symptomatique. En conclusion, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre le syndrome de Stevens-Johnson et le milnacipran ne peut être exclu.

Par conséquent, et compte tenu des données disponibles dans le PSUR, le PRAC a considéré que des modifications de l'information sur les médicaments contenant du milnacipran étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisation(s) de mise sur le marché du/des médicament(s), dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du milnacipran 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 médicaments autorisés 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 4.8

L'effet indésirable qui suit devrait être ajouté dans la rubrique (SOC) « Troubles cutanés et sous-cutanés » avec une fréquence non renseignée.

**Syndrome de Stevens-Johnson**

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

- Rubrique 4

L'effet indésirable qui suit doit être ajouté, avec une fréquence non renseignée :

**Syndrome de Stevens-Johnson (une maladie grave généralisée avec éruption touchant la peau et les muqueuses).**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Janvier 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	12 mars 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) :	11 mai 2016

## **I. melléklet**

### **Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indokolása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a milnacipránra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) biztonsági adatbázisában való kutatás a Standard Orvosi Szakkifejezéstár (MedDRA) súlyos bőrtüneti mellékhatások keresési feltétellel 16 Stevens-Johnson-szindrómás (SJS) esetet eredményezett. Ebből 10 esetben a mellékhatás jelentkezése olyan időintervallumra vonatkozott, ami a milnaciprán-indukálta bőrkiütést valószínűsítette. Továbbá 9 betegből, aki járt bőrgyógyásznál, 4 esetben megerősítették az SJS diagnózisát. Ezenkívül 8 esetben, ahol nem volt más gyógyszerrel való kezelés feltételezhető, a kiütések javultak a milnaciprán alkalmazásának megszüntetése visszavonása és tüneti kezelés megkezdése után. Ezért a PRAC véleménye szerint az SJS és a milnaciprán közötti okozati összefüggés nem zárható ki.

Ezért a felülvizsgált PSUR-ban bemutatott elérhető adatokat tekintve a PRAC úgy véli, hogy a milnacipránt tartalmazó gyógyszerek terméktájékoztatójában történt változtatások indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasoló indoklás**

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

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

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**



**Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg-áthúzva)**

- 4.8. szakasz

A SOC alatt az alábbi mellékhatást kell hozzáadni: "Bőr és szubkután szövetek betegségei" ismeretlen gyakorisággal:

#### **Stevens-Johnson-szindróma**

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

- 4. fejezet

Az alábbi mellékhatást kell hozzáadni, ismeretlen gyakoriság mellett:

**Stevens-Johnson-szindróma (a bőr és a nyálkahártya felhólyagosodásával járó súlyos generalizált betegség)**

### **III. melléklet**

## **Ütemterv a megállapodás végrehajtásához**

## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. január CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. március 12.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. május 11.

## **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 milnacipran, znanstveni zaključci su sljedeći:

Pretraživanje u sigurnosnoj bazi podataka MAH-a, sa standardnim upitom Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) za teške kožne nuspojave, otkrilo je 16 slučajeva Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS). Za deset od tih slučajeva zabilježeno je vrijeme početka koje ukazuje na izbijanje kožnih promjena izazvano milnacipranom. Uz to, dijagnoza je potvrđena kao SJS kod četiri od devet bolesnika koji su posjetili dermatologa. Nadalje, u osam slučajeva u kojima se nije sumnjalo na druga istodobna liječenja, kožne promjene su se smanjile nakon ukidanja milnaciprana i početka simptomatskog liječenja. PRAC smatra da se uzročno-posljedična povezanost između SJS-a i milnaciprana ne može isključiti.

Stoga, u skladu s dostupnim podacima predstavljenima u pregledanom PSUR-u, PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijekovima koji sadrže milnacipran 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 milnacipran, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar milnacipran nepromijenjen, 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 milnacipran.

## **Dodatak II**

### **Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka** (novi tekst je podcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

- Dio 4.8.

Sljedeća nuspojava treba biti dodana u klasifikaciju organskih sustava (SOC) pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s nepoznatom učestalošću:

**Stevens-Johnsonov sindrom**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku** (novi tekst je podcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

- Dio 4

Sljedeća nuspojava treba biti dodana s nepoznatom učestalošću:

**Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljna generalizirana bolest sa stvaranjem mjehura na koži i sluznicama)**

**Dodatak III**  
**Raspored provedbe mišljenja**



## Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujak 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	11. svibanj 2016.

## **Viðauki I**

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

## Vísindalegar niðurstöður

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

Leit í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa með stöðluðu MedDRA fyrirspurninni alvarlegar aukaverkanir tengdar húð, leiddi í ljós 16 tilvik Stevens-Johnson heilkennis (SJS). Þar af var tilkynnt um 10 tilvik með upphafstíma sem bendir til útbrotá af völdum milnaciprans. Auk þess var greiningin staðfest sem Stevens-Johnson heilkenni hjá 4 af 9 sjúklingum sem heimsóttu húðsjúkdómalækni. Ennfremur dró úr útbrotunum eftir að gjöf milnaciprans var hætt og einkenameðferð hafin í 8 tilvikum þar sem enginn önnur samhliða meðferð var grunuð. Því er PRAC þeirrar skoðunar að ekki sé hægt að útiloka orsakasamband milli Stevens-Johnson heilkennis og milnaciprans.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga sem fram koma í endurskoðaðri samantekt um öryggi lyfsins (PSUR), telur PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda milnacipran séu réttlætanagerar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir milnacipran telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið milnacipran, 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 milnacipran 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 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir líffæraflokkuninni „Húð og undirhúð“ með tíðni ekki þekkt:

**Stevens-Johnson heilkenni**

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

- Kafli 4

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við með tíðni ekki þekkt:

**Stevens-Johnson heilkenni (alvarlegur útbreiddur sjúkdómur með blöðrumyndun í húð og slímhúð)**

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. mars 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2016

## **Allegato I**

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



## **Conclusioni scientifiche**

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

Una ricerca effettuata nel database dei dati di sicurezza del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (MAH) sulle gravi reazioni cutanee indesiderate riportate nei quesiti standardizzati MedDRA, ha rilevato l'esistenza di 16 casi di sindrome di Stevens–Johnson (SJS) in 10 dei quali il tempo di insorgenza suggeriva un'eruzione indotta da milnacipran. La diagnosi di SJS è stata inoltre confermata in 4 pazienti su 9 che si sono sottoposti a una visita dermatologica. Inoltre, in 8 casi nei quali non si presume l'uso di trattamenti concomitanti, le eruzioni cutanee sono migliorate dopo l'interruzione della somministrazione di milnacipran e l'inizio di un trattamento sintomatico. In conclusione, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) ritiene che il rapporto causale tra la SJS e milnacipran non possa essere escluso.

Pertanto, in considerazione dei dati disponibili presentati nei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), il PRAC ritiene che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti milnacipran siano garantite

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 milnacipran il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i il principio attivo milnacipran sia immutato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che la/le autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti milnacipran, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul/i 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~~)

- Sezione 4.8

La seguente reazione indesiderata deve essere aggiunta sotto la sezione “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo» (SOC) con frequenza sconosciuta:

**Sindrome di Stevens–Johnson**

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

- Sezione 4

La seguente reazione indesiderata deve essere aggiunta con frequenza sconosciuta:

**Sindrome di Stevens-Johnson (grave malattia generalizzata con formazione di vesciche sulla cute e sulle membrane mucose)**

### **Allegato III**

#### **Calendario per l'attuazione del presente parere**

## Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12 marzo 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 maggio 2016

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

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

Registruotojo saugumo duomenų bazėje atlikus paiešką taikant standartinę MedDRA užklausą dėl sunkių odos šalutinių reakcijų, rasta 16 Stivenso ir Džonsono sindromo (*SDS*) atvejų. Dešimt (10) atvejų buvo užregistruota tuo metu, kai, tikėtina, prasidėjo milnaciprano sukeltas bėrimas. Be to, *SDS* diagnozė buvo patvirtinta 4 iš 9 pacientų, kurie lankėsi pas dermatologą. Reikia pažymėti, kad 8 atvejais nebuvo įtartas kitų vaistų vartojimas, o bėrimas palengvėjo nutraukus milnaciprano vartojimą ir pradėjus simptominių gydymą. Taigi *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinio ryšio tarp *SDS* ir milnaciprano atmesti negalima.

Todėl, atsižvelgdamas į atnaujintoje (-ose) *PSUR(s)* pateiktus duomenis, *PRAC* mano, kad reikia pakeisti informaciją, pateikiamą apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra milnaciprano.

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 milnaciprano, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) milnaciprano, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra milnacipranas, 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 – ~~pabrauktas~~).

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasėje „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ turi būti įrašyta toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, kurios dažnis nežinomas.

**Stivenso ir Džonsono sindromas.**

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

- 4 skyrius

Turi būti įrašyta toliau nurodyta šalutinė reakcija, kurios dažnis nežinomas:

**Stivenso ir Džonsono sindromas (sunki visa išplitusi liga, pasireiškianti odos ir gleivinių pūslėtumu).**

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

**Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. kovo 12 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. gegužės 11 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 milnaciprāna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) drošuma datubāzes pārskats, meklējot standarta MedDRA terminu - nopietnas nevēlamās blakusparādības uz ādas, uzrādīja 16 Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) gadījumus. No tiem 10 gadījumos ziņotais blakusparādības attīstīšanās laiks liecināja par milnaciprāna lietošanas izraisītiem izsitumiem. Pie tam diagnoze tika apstiprināta kā SJS 4 no 9 pacientiem, kuri apmeklēja dermatologu. Turklāt 8 gadījumos, kuros netika izmantota nekāda papildu ārstēšana, izsitumi samazinājās pēc milnaciprāna lietošanas pārtraukšanas un simptomātiskās ārstēšanas uzsākšanas. Nobeigumā PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp SJS un milnaciprānu nevar tikt izslēgta.

Tādējādi, ņemot vērā pieejamo informāciju, kas uzrādīta PADZ, PRAC uzskata, ka izmaiņas zāļu, kas satur milnaciprānu, 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.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

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

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos** (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

- 4.8. apakšpunkts

Turpmāk minētā nelabvēlīgā blakusparādība jāpievieno SOC "Ādas un zemādas audu traucējumi" ar biežuma iedalījumu – "nav zināms":

**Stīvensa-Džonsona sindroms**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos** (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

- 4. punkts

Turpmāk minētā nelabvēlīgā blakusparādība jāpievieno ar biežuma iedalījumu – "nav zināms":

**Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietna vispārēja slimība ar pūšļu veidošanos uz ādas un glotādām)**

### **III pielikums**

**Šīs nostājas ieviešanas grafiks**



## Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada janvāris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 12. marts
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 11. maijs

## **Anness I**

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

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

Tfittxija fil-bażi ta' data tas-sigurtà tal-MAH, bit-test tal-MedDRA Standard, reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda, tat 16-il każ tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS). Li minnhom, 10 każijiet irrapportaw ħin għall-feġġa suġġestiv ta' eruzzjoni indotta minn milnacipran. Barra minn hekk, id-dijanjożi giet ikkonfermata bħala SJS f'4 mid-9 pazjenti li żaru dermatologista. Barra minn hekk, fi 8 każijiet fejn ebda kura konkomitanti ma giet suspettata, l-eruzzjonijiet tjebu wara l-waqfien ta' milnacipran u l-bidu tal-kura sintomatika. Bħala konklużjoni, il-PRAC huwa tal-opinjoni li r-relazzjoni kawżali bejn SJS u milnacipran ma tistax tiġi eskluża.

Għalhekk, fid-dawl tad-data disponibbli ppreżentata fil-PSUR(i) rivedut(i), il-PRAC qies li t-tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom milnacipran, kienu ġustifikati.

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

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

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

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom milnacipran 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-prodott(i) mediċinali  
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 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizzied taħt I-SOC "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda" bi frekwenza mhux magħrufa:

**Is-sindrome Stevens-Johnson**

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

- Sezzjoni 4

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizzied bi frekwenza mhux magħrufa:

**Is-sindrome Stevens-Johnson (marda ġeneralizzata serja b'infafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi)**

### **Anness III**

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

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Jannar 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	12 ta' Marzu 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	11 ta' Mejju 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 milnacipran, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Een onderzoek in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder, op basis van de MedDRA SMQ ernstige huidbijwerkingen, leverde 16 gevallen van Stevens–Johnsonsyndroom (SJS) op. Tien gevallen daarvan rapporteerden een duur tot het intreden die suggestief was voor een milnaciprangeïnduceerde eruptie. Bovendien werd de diagnose van SJS bevestigd bij 4 van de 9 patiënten die een dermatoloog consulteerden. En in 8 gevallen waar er geen andere gelijktijdige behandelingen waren vermoed, verbeterden de erupties bovendien na het stopzetten van milnacipran en het opstarten van een symptomatische behandeling. Bij wijze van conclusie meent het PRAC dat het causale verband tussen SJS en milnacipran niet kan worden uitgesloten.

In het licht van de beschikbare gegevens die werden gepresenteerd in de herziene PSUR('s), vond het PRAC daarom dat veranderingen in de productinformatie voor geneesmiddelen die milnacipran 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 milnacipran is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof milnacipran bevat(ten) onveranderd 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 milnacipran 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 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC "Huid- en onderhuidaandoeningen" met de frequentie niet bekend:

**Stevens-Johnsonsyndroom**

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

- Rubriek 4

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd, met de frequentie niet bekend:

**Stevens-Johnsonsyndroom (een ernstige, verspreide aandoening met blaasvorming van de huid en van de slijmvliezen)**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Januari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2016

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

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

Et søk i sikkerhetsdatabasen til innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) ved bruk av MedDRA SMO «alvorlige hudbivirkninger» resulterte i 16 tilfeller av Stevens–Johnson syndrom (SJS). I 10 av tilfellene ble det rapportert om en tid til debut som tydet på milnacipranindusert utbrudd. Diagnosen ble i tillegg bekreftet som SJS hos 4 av de 9 pasientene som oppsøkte dermatolog. I 8 tilfeller, der ingen annen samtidig behandling ble mistenkt, ble utbruddene bedre etter at milnacipran ble seponert og symptombehandling igangsatt. PRAC konkluderer med at det ikke kan utelukkes at det finnes en årsakssammenheng mellom SJS og milnacipran. På bakgrunn av tilgjengelige data presentert i den (de) gjennomgatte PSUR(ene), vurderer derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder milnacipran er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

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

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

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)  
legemiddel(legemidler)**



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

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til i organklassesystemet (SOC) under "Hud- og underhudssykdommer" med hyppighet ikke kjent:

**Stevens–Johnson syndrom**

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

- Avsnitt 4

Følgende bivirkninger skal legges til med hyppighet ikke kjent:

**Stevens-Johnson syndrom (et alvorlig omfattende hudutslett med blemmedannelser på hud og i slimhinner)**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Januar 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	12. mars 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringsøknad):	11. mai 2016

## **Aneks I**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla milnacypranu, wnioski naukowe są następujące:

W wyniku wyszukiwania w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego, dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, przeprowadzonego z użyciem standardowego zapytania w ramach klasyfikacji układów i narządów MedDRA, w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry, stwierdzono 16 przypadków zespołu Stevensa-Johnsona (SJS). W 10 z tych przypadków czas wystąpienia wysypki świadczył o tym, że wywołał ją milnacypran. Ponadto u 4 z 9 pacjentów, którzy udali się do lekarza dermatologa, potwierdziło się rozpoznanie zespołu Stevensa-Johnsona. Co więcej, w 8 przypadkach, w których nie obawiano się, że stosowane było jednocześnie jakiegokolwiek inne leczenie, wysypka ustępowała po odstawieniu milnacypranu i rozpoczęciu leczenia objawowego. W swoich wnioskach PRAC uważa, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między wystąpieniem zespołu Stevensa-Johnsona, a stosowaniem milnacypranu.

Dlatego, w świetle danych zaprezentowanych w przedstawionym raporcie PSUR, Komitet PRAC uznał wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających milnacypran, za uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących milnacypranu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną milnacypran nie zmienił się, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające milnacypran są obecnie dopuszczane 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 jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

- Punkt 4.8

Wymienione poniżej działania niepożądane należy dodać w punkcie "Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej" z nieznaną częstością występowania:

**Zespół Stevensa–Johnsona**

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

- Punkt 4

Wymienione poniżej działanie niepożądane należy dodać z nieznaną częstością występowania:

**Zespół Stevensa–Johnsona (ciężka uogólniona choroba, z pęcherzami występującymi na skórze i błonach śluzowych)**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**



## Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w styczniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	12 marca 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11 maja 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 milnacipran as conclusões científicas são as seguintes:

Um estudo na base de dados de segurança do titular de autorização de introdução no mercado ("MAH"), com base num questionário "Standard MedDRA query" sobre reações indesejáveis graves a nível cutâneo, identificou 16 casos com síndrome de Stevens-Johnson ("SJS"). 10 destes casos referiram um tempo de aparecimento sugestivo de erupção induzida pelo milnacipran. Além disso, o diagnóstico foi confirmado como SJS em 4 dos 9 doentes que consultaram um dermatologista. Mais ainda, em 8 casos nos quais não se suspeitava de qualquer outro tratamento concomitante, as erupções melhoraram após a retirada do milnacipran e aplicação de tratamento sintomático. Em conclusão, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância ("PRAC") é de opinião que a relação causal entre SJS e milnacipran não pode ser excluída.

Neste sentido, perante os dados disponíveis apresentados nos Relatórios Periódicos Atualizados de Segurança ("PSUR"), o PRAC considerou que estavam garantidas alterações às informações de medicamentos contendo milnacipran.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao milnacipran, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) milnacipran 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 milnacipran 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** (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

- Secção 4.8

A seguinte reação indesejável deverá ser acrescentada, na rubrica "Perturbações tecidulares cutâneas e subcutâneas", com frequência desconhecida:

**Síndrome de Stevens-Johnson**

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

- Secção 4

A seguinte reação indesejável deverá ser acrescentada, com frequência desconhecida:

**Síndrome de Stevens-Johnson (uma doença genérica grave com formação de bolhas na pele e nas membranas mucosas)**

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em Janeiro de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	12 de Março de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA <sub>IN</sub> pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de Maio de 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 milnacipran, concluziile științifice sunt următoarele:

O căutare în baza de date privind siguranța a titularilor de autorizații de punere pe piață, cu interogarea MedDRA standard a reacțiilor adverse cutanate severe, a returnat 16 cazuri ale sindromului Stevens–Johnson (SJS). Dintre acestea, pentru 10 cazuri s-a raportat timpul de apariție a unei erupții semnificative induse de milnacipran. De asemenea, diagnosticul a fost confirmat ca fiind SJS la 4 din 9 pacienți care au consultat un dermatolog. În plus, în 8 cazuri în care nu s-au suspectat ale tratamente concomitente, erupțiile s-au ameliorat după retragerea milnacipranului și începerea tratamentului simptomatic. În concluzie, PRAC este de părere că relația de cauzalitate între SJS și milnacipran nu poate fi exclusă.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS), PRAC a considerat că modificarea informațiilor de produs pentru medicamentele cu conținut de milnacipran se justifică.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

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

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin milnacipran 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  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

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

- Secțiunea 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în SOC „Afecțiuni ale țesuturilor cutanate și subcutanate” cu o frecvență necunoscută:

**Sindromul Stevens–Johnson**

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

- Secțiunea 4

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată cu o frecvență necunoscută:

**Sindromul Stevens-Johnson (o boală generalizată severă, cu formare de bășici pe piele și membranele mucoase)**

### **Anexa III**

#### **Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Ianuarie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12 martie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA <sub>IN</sub> de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 2016

## **Príloha I**

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

## **Vedecké závery**

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

Prieskum bezpečnostnej databázy držiteľa rozhodnutí o registrácii so štandardnou otázkou podľa terminológie MedDRA na závažné kožné nežiaduce účinky zaznamenal 16 prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS). Z týchto prípadov bola v 10 prípadoch hlásená erupcia indukovaná milnacipranom. Okrem toho bola diagnóza SJS potvrdená v prípade 4 z 9 pacientov, ktorí navštívili dermatológa. Navyše v 8 prípadoch, u ktorých nebola predpokladaná žiadna iná súbežná liečba, sa erupcie zlepšili po vysadení milnacipranu a zahájení symptomatickej liečby. Výbor PRAC dospel k záveru, že príčinná súvislosť medzi SJS a milnacipranom nemôže byť vylúčená.

Preto je výbor PRAC v dôsledku dostupných údajov uvedených v revidovanom(ých) PSURu(och) toho názoru, že zmeny informácií o liečivých prípravkoch obsahujúcich milnacipran sú odôvodnené.

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

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre milnacipran je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho látku milnacipran 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 milnacipran, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

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



**Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny** (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

- Časť 4.8

Nasledujúci nežiaduci účinok by mal byť pridaný do triedy orgánovej klasifikácie „Poruchy kože a podkožia“ s frekvenciou nie je známe:

**Stevensov-Johnsonov syndróm**

**Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny** (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

- Časť 4

Nasledujúci nežiaduci účinok by mal byť pridaný s frekvenciou nie je známe:

**Stevensov-Johnsonov syndróm (závažné generalizované ochorenie s tvorbou pl'uzgierov na koži a slizniciach)**

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

### Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marca 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. mája 2016

## **Priloga I**

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

## **Znanstveni zaključki**

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

Med rezultati iskanja v podatkovni zbirki o varnosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom prek standardne proizvodbe MedDRA o resnih neželenih učinkih na koži je 16 primerov Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS). Med temi primeri so pri 10 poročali o času začetka, ki nakazuje izbruh, ki ga povzroči milnacipran. Poleg tega so potrdili diagnozo SJS pri 4 od 9 bolnikov, ki so se zdravili pri dermatologu. V 8 primerih, pri katerih niso sumili sočasnih zdravljenj, so se izbruhi izboljšali po umiku milnaciprana in po začetku simptomatskega zdravljenja. Odbor PRAC je mnenja, da ni možno izključiti vzročne zveze med SJS in milnacipranom.

Zato odbor PRAC glede na razpoložljive podatke v pregledanih poročilih o varnosti zdravila (PSUR) meni, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo milnacipran, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom**

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo milnacipran, 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 v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Razdelek 4.8

Naslednjo neželjeno reakcijo dodati pod razdelek »Bolezni kože in podkožja (SOC)«, pogostost ni znana:

**Stevens-Johnsonov sindrom**

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

- Razdelek 4

Naslednjo neželjeno reakcijo dodati, pogostost ni znana:

**Stevens-Johnsonov sindrom (resna generalizirana bolezen z nastajanjem mehurjev na koži in sluznici)**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**



## Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh, januar 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 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 milnacipran dras följande vetenskapliga slutsatser:

En sökning i MAH:s säkerhetsdatabas med MedDRA-terminen "allvarliga hudbiverkningar" resulterade i 16 fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS). I 10 av dessa fall rapporterades en tid till uppkomst som tyder på utslag som inducerats av milnacipran. Dessutom bekräftades diagnosen som SJS hos 4 av de 9 patienter som besökte en hudläkare. Hos 8 fall där ingen samtidig behandling misstänktes, förbättrades utslagen efter utsättning av milnacipran och insättning av symtomatisk behandling. Sammanfattningsvis anser PRAC att ett orsakssamband mellan SJS och milnacipran inte kan uteslutas.

Med anledning av tillgänglig data som presenterats i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna ansåg PRAC att ändringarna i produktinformationen för läkemedel som innehåller milnacipran var berättigade.

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

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för milnacipran anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen milnacipran 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 milnacipran 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 fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar bör läggas till under organsystemet "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen ingen känd frekvens:

#### **Stevens-Johnsons syndrom**

### **Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln**

(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

- Avsnitt 4

Följande biverkningar bör läggas till med frekvensen har rapporterats:

#### **Stevens-Johnsons syndrom (en allvarlig sjukdom som kan drabba hela kroppen med blåsor på hud och slemhinnor)**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Januari 2016 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 mars 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2016