



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2016
EMA/590045/2016
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: technetium (99mtc) mebrofenin

Procedure no.: PSUSA/0002861/201511



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for technetium (99mtc) mebrofenin, the scientific conclusions are as follows:

Cumulatively, there were 2 cases of hypersensitivity reported following use of technetium (99mtc) mebrofenin, as well as literature reports suggesting the possibility of hypersensitivity after use of technetium (99mtc) mebrofenin. In addition, prescribing information of other technetium (99mtc) mebrofenin radiopharmaceutical products include hypersensitivity as a rare undesirable effect.

An association between hypersensitivity and technetium (99mtc) mebrofenin is considered to be a reasonable possibility and should therefore be reflected in the product information accordingly.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing technetium (99mtc) mebrofenin, 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 technetium (99mtc) mebrofenin the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing technetium (99mtc) mebrofenin 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 technetium (99mtc) mebrofenin are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

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

Summary of Product Characteristics

- Section 4.4.

A warning should be added as follows:

Potential for hypersensitivity or anaphylactic reactions

If hypersensitivity or anaphylactic reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and intravenous treatment initiated, if necessary. To enable immediate action in emergencies the necessary medicinal products and equipment such as endotracheal tube and ventilator must be immediately available.

- Section 4.8

The adverse reaction “hypersensitivity” should be added under the SOC Immune System disorders with a frequency not known as follows:

~~None.~~

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of undesirable effects are defined as follows:

Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data)

<u>Immune system disorders</u>	
<u>Not known</u>	<u>Hypersensitivity</u>

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via <to be completed nationally (the national reporting system is listed in Appendix V*)>.

Package Leaflet

- Section 4

Any statement of “no adverse drug reactions observed” should be deleted and be replaced by:

Serious side effects

Side effects with unknown frequency:

- **Allergic reactions:**

If you have an allergic reaction when you are in hospital or a clinic having the scan, tell the doctor or nurse straight away.

The signs may include: skin rash or itching or flushing, swelling of the face, difficulty in breathing.

If any of the side effects above happen after you leave the hospital or clinic, go straight to the casualty department of your nearest hospital.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

You can also report side effects directly via the national reporting system <to be completed nationally (the national reporting system is listed in Appendix V*)>. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	July 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	03 September 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	02 November 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за технеций (99mTc) меброфенин, научните заключения са, както следва:

Кумулативно има съобщени 2 случая на свръхчувствителност след употреба на технеций (99mTc) меброфенин, както и съобщения в литературата, които предполагат възможност за свръхчувствителност след употреба на технеций (99mTc) меброфенин. Освен това кратките характеристики на други съдържащи технеций (99mTc) меброфенин радиофармацевтични продукти включват свръхчувствителност като рядка нежелана реакция.

Връзката между свръхчувствителност и технеций (99mTc) меброфенин се счита за логично възможна и следователно трябва да бъде съответно отразена в продуктовата информация.

Поради това, с оглед на данните, представени в разгледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи технеций (99mTc) меброфенин, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за технеций (99mTc) меброфенин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) технеций (99mTc) меброфенин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи технеций (99mTc) меброфенин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

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

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4.

Трябва да се включи следното предупреждение:

Възможност за свръхчувствителност или анафилактични реакции

При поява на свръхчувствителност или анафилактични реакции, приложението на лекарствения продукт трябва да бъде незабавно преустановено, а при необходимост да бъде приложено и съответно интравенозно лечение. За предприемането на спешни мерки винаги трябва да има на разположение лекарствени продукти и оборудване за спешна реанимация, като ендотрахеална тръба и апарат за изкуствено дишане.

- Точка 4.8

Нежеланата реакция "свръхчувствителност" трябва да се добави в СОК Нарушения на имунната система, с неизвестна честота, както следва:

Няма.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите ефекти е определена както следва:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

<u>Нарушения на имунната система</u>	<u>Свръхчувствителност</u>
<u>С неизвестно честота</u>	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Листовка

- Точка 4

Всяко твърдение “не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции” трябва да бъде изтрито и заменено със:

Сериозни нежелани реакции

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- **Алергични реакции:**

Ако получите алергична реакция, докато сте в болницата или клиниката, в която се провежда сканирането, уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра.

Признаците може да включват: кожен обрив или сърбеж, или зачервяване на лицето, оток на лицето, затруднено дишане.

Ако получите някоя от тези реакции, след като сте напуснали болницата или клиниката, незабавно отидете в спешното отделение на най-близката болница.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	03 септември 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	02 ноември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) technecium (99mTc) mebrofeninu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Byly hlášeny celkem 2 případy přecitlivělosti v souvislosti s použitím technecium (99mTc) mebrofeninu a rovněž byly publikovány zprávy, z nichž vyplývá možná přecitlivělost po použití technecium (99mTc) mebrofeninu. Kromě toho informace pro předepisování jiných radiofarmak obsahujících technecium (99mTc) mebrofenin uvádějí přecitlivělost jako vzácný nežádoucí účinek.

Souvislost mezi přecitlivělostí a technecium (99mTc) mebrofeninem je považována za opodstatněnou, a proto by měla být náležitě zohledněna v informacích o přípravku.

Výbor PRAC tudíž dospěl s přihlédnutím k údajům uvedeným v přezkoumávané zprávě / přezkoumávaných zprávách PSUR k závěru, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících technecium (99mTc) mebrofenin jsou nezbytné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se technecium (99mTc) mebrofeninu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících technecium (99mTc) mebrofenin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem technecium (99mTc) mebrofeninu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Možnost výskytu přecitlivělosti nebo anafylaktických reakcí

Pokud dojde k výskytu přecitlivělosti nebo anafylaktických reakcí, musí být podávání přípravku okamžitě přerušeno a v případě nutnosti musí být zahájena intravenózní léčba. Pro okamžitý zásah v naléhavých případech musí být ihned k dispozici nezbytné léčivé přípravky a vybavení, jako je endotracheální trubice a ventilátor.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy imunitního systému“ s frekvencí „není známo“ je třeba doplnit nežádoucí účinek „přecitlivělost“:

~~Žádná-~~

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků se určuje následujícím způsobem:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<u>Poruchy imunitního systému</u>	
<u>Není známo</u>	<u>Přecitlivělost</u>

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Příbalová informace

- Bod 4

Jakékoliv sdělení ve smyslu „nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky“ by mělo být vypuštěno a nahrazeno následujícím:

Závažné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

- **Alergické reakce:**

Vyskytne-li se u vás během vyšetření v nemocnici nebo na klinice alergická reakce, okamžitě informujte lékaře nebo zdravotní sestru.

Mezi známky alergické reakce patří: kožní vyrážka nebo svědění či návaly horka, otok obličeje, potíže s dýcháním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků objeví poté, co opustíte nemocnici nebo kliniku, ihned navštivte pohotovostní službu nejbližší nemocnice.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. září 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. listopadu 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for technetium (99mTc) mebrofenin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Kumulativt blev der rapporteret 2 tilfælde af overfølsomhedsreaktion efter brug af technetium (99mTc) mebrofenin. Ligeledes angiver litteraturrapporter muligheden for overfølsomhedsreaktion efter brug af technetium (99mTc) mebrofenin. Desuden omfatter ordinationsoplysninger om andre technetium (99mTc) mebrofenin radioaktive lægemidler overfølsomhedsreaktion som en sjælden bivirkning.

Det anses som sandsynligt, at der er en sammenhæng mellem overfølsomhedsreaktion og technetium (99mTc) mebrofenin og dette bør derfor afspejles i produktinformationen i overensstemmelse hermed.

I betragtning af de fremlagte oplysninger i den reviderede PSUR (r), har PRAC derfor vurderet, at ændringer er berettigede i produktinformationen for lægemidler indeholdende technetium (99mTc) mebrofenin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for technetium (99mTc) mebrofenin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder technetium (99mTc) mebrofenin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende technetium (99mTc) mebrofenin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

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

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (Summary of product characteristics) indeholdende den aktive substans technetium (99mTc) mebrofenin (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Summary of product characteristics

- Section 4.4.

A warning should be added as follows:

Potential for hypersensitivity or anaphylactic reactions

If hypersensitivity or anaphylactic reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and intravenous treatment initiated, if necessary. To enable immediate action in emergencies the necessary medicinal products and equipment such as endotracheal tube and ventilator must be immediately available.

- Section 4.8

The adverse reaction “hypersensitivity” should be added under the SOC Immune System disorders with a frequency not known as follows:

The frequencies of undesirable effects are defined as follows:

Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data)

<u>Immune system disorders</u>	
<u>Not known</u>	<u>Hypersensitivity</u>

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via

**Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk**

Indlægsseddel

4 Bivirkninger

Enhver erklæring om "ingen bivirkninger observeret" skal udgå og erstattes af:

Alvorlige bivirkninger:

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt:

- **Overfølsomhed (allergisk reaktion)**

Hvis du får en allergisk reaktion, når du er på hospitalet eller en klinik, hvor scanningen foretages, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken straks. Symptomerne kan omfatte:

- hududslæt eller kløe eller rødmen
- hævelser i ansigtet
- åndedrætsbesvær.

Hvis nogen af ovenstående bivirkningerne opstår efter du forlader hospitalet eller klinikken, bør du gå til egen læge eller blive bragt direkte hen på skadestuen på det nærmeste hospital.

Indberetning af bivirkninger:

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din nuklearmedicinske læge eller sundhedspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde Juli 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	03 september 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	02 november 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Kumulativ wurden 2 Fälle einer Überempfindlichkeit nach Anwendung von Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin berichtet, ebenso deuten Berichte aus der Literatur die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit nach Anwendung von Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin an. Außerdem beinhalten die Fachinformationen anderer Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin-haltiger radiopharmazeutischer Produkte Überempfindlichkeit als eine seltene unerwünschte Nebenwirkung.

Ein Zusammenhang zwischen Überempfindlichkeit und Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin wird als eine plausible Möglichkeit angesehen und sollte daher entsprechend in den Produktinformationen wiedergegeben werden.

Deshalb erachtete der PRAC in Hinblick auf die in den bewerteten PSUR(s) präsentierten Daten, dass die Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin enthalten, gerechtfertigt waren.

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 Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Technetium[^{99m}Tc]-Mebrofenin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Beim Auftreten von hypersensitiven oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Anwendung des Arzneimittels sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall Sofortmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die notwendigen Arzneimittel und Ausrüstungen, wie etwa ein Endotrachealtubus und ein Beatmungsgerät, sofort griffbereit sein.

- Abschnitt 4.8

Die Nebenwirkung „Überempfindlichkeit“ ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzuzufügen:

~~Keine:~~

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
<u>Nicht bekannt</u>	<u>Überempfindlichkeit</u>

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

Jede Aussage über „Es sind keine Nebenwirkungen beobachtet worden.“ sollte gelöscht und ersetzt werden durch:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Nebenwirkungen mit Häufigkeit „Nicht bekannt“:

- Allergische Reaktionen:

Wenn Sie während der Bildaufnahme im Krankenhaus oder in der Klinik eine allergische Reaktion bekommen, informieren Sie sofort den Arzt oder die Krankenschwester.

Die Anzeichen können beinhalten: Hautausschlag oder Juckreiz oder Hitzewallung, Schwellung des Gesichts, Atembeschwerden.

Falls bei Ihnen eine der oben genannten Nebenwirkungen nach dem Verlassen des Krankenhauses oder der Klinik auftritt, begeben Sie sich direkt in die Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. September 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. November 2016

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το technetium (99mTc), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αθροιστικά, υπήρχαν 2 περιπτώσεις υπερευαισθησίας που αναφέρθηκαν έπειτα από χρήση technetium (99mTc), καθώς και βιβλιογραφικές αναφορές που υποδηλώνουν την πιθανότητα υπερευαισθησίας μετά τη χρήση του technetium (99mTc). Επιπλέον, πληροφορίες συνταγογράφησης των άλλων technetium (99mTc), ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν υπερευαισθησία ως μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Μια συσχέτιση μεταξύ υπερευαισθησίας και technetium (99mTc) θεωρείται ότι είναι μια λογική πιθανότητα και θα πρέπει, συνεπώς, να αντικατοπτρίζεται στις πληροφορίες του προϊόντος αναλόγως.

Ως εκ τούτου, ενόψει των στοιχείων που παρουσιάζονται στην Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ), η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν technetium (99mTc), είναι δικαιολογημένη.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την technetium (99mTc) η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει technetium (99mTc), παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh τοποθετείται ότι η άδεια (-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) θα πρέπει να μεταβάλλεται. Στο σημείο που επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν technetium (99mTc) mebrofenin επιτρέπονται επί του παρόντος στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά ότι οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας τροποποιούνται αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

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

Τροποποιήσεις που πρέπει να περιληφθούν στις αντίστοιχες ενότητες των πληροφοριών του προϊόντος (το νέο κείμενο υπογραμμίζεται και με έντονους χαρακτήρες, διαγράφεται το κείμενο μέσω επιτευξης)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

• Ενότητα 4.4.

Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής:

Πιθανότητα υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικές αντιδράσεις

Αν συμβεί υπερευαισθησία ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει ενδοφλέβια θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο. Για να είναι δυνατή η άμεση δράση σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης τα απαραίτητα φάρμακα και εξοπλισμός, όπως τραχειοσωλήνας και αναπνευστήρας πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα.

• Ενότητα 4.8

Η ανεπιθύμητη αντίδραση "υπερευαισθησία» πρέπει να προστεθεί κάτω από τις διαταραχές SOC του ανοσοποιητικού συστήματος με συχνότητα μη γνωστή ως εξής:

Κανένας

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1 / 10$), συχνές ($\geq 1 / 100$ έως $< 1 / 10$), όχι συχνές ($\geq 1 / 1.000$ έως $< 1 / 100$), σπάνιες ($\geq 1 / 10.000$ έως $< 1 / 1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1 / 10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>	<u>Υπερευαισθησία</u>
<u>Άγνωστο</u>	

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους / κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιεσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω <να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο (το εθνικό σύστημα αναφοράς που αναφέρονται στο προσάρτημα V *)>.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

• Ενότητα 4

Κάθε δήλωση "Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου " πρέπει να διαγραφεί και να αντικατασταθεί από:

Σοβαρές Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα:

• **Αλλεργικές αντιδράσεις:**

Εάν έχετε μια αλλεργική αντίδραση όταν είστε σε νοσοκομείο ή κλινική κάνοντας την εξέταση, ενημερώστε το γιατρό ή τον νοσηλευτή αμέσως.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: δερματικό εξάνθημα ή κνησμός ή έξαψη, οίδημα του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή.

Εάν κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες συμβούν μετά την έξοδό σας από το νοσοκομείο ή την κλινική, πηγαίνετε κατευθείαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό περιλαμβάνει κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες απ'ευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς <να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο (το εθνικό σύστημα αναφοράς που αναφέρονται στο προσάρτημα V *)>. Με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να συμβάλλετε στην παροχή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου

Παράρτημα ΙΙΙ
Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Adoption of CMDh position:	Ιούλιος 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	03 Σεπτέμβριος 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	02 Νοέμβριος 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En los informes acumulados se notificaron 2 casos de hipersensibilidad después de la utilización de tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina y los informes de la literatura sugieren la posibilidad de hipersensibilidad después del uso de tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina. Además, la información de prescripción de otros radiofármacos con tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina incluye hipersensibilidad como una reacción adversa rara.

Se considera que la asociación entre la hipersensibilidad y tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina es una posibilidad razonable y en consecuencia se debe reflejar en la información del producto.

Por tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC considera que los cambios en la información de producto de los medicamentos que contienen tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina están justificados.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina 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 tecnecio (^{99m}Tc) mebrofenina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

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

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4.

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Permitiendo actuar de forma inmediata en caso de emergencia, estando disponibles inmediatamente los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y respirador.

- Sección 4.8.

Se debe añadir la reacción adversa "hipersensibilidad" dentro de los Trastornos del sistema inmunológico con frecuencia no conocida de la siguiente manera:

Ninguno

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Hipersensibilidad</u>
<u>Frecuencia no conocida</u>	

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Prospecto

- Sección 4

Cualquier declaración de "no se han observado reacciones adversas al medicamento " debería suprimirse y sustituirse por:

Efectos adversos graves

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

- **Reacciones alérgicas:**

Si tiene una reacción alérgica cuando está en el hospital o la clínica haciéndose la prueba, comuníquese a su médico nuclear o enfermera inmediatamente.

Los signos y síntomas pueden incluir: erupción en la piel o picor o enrojecimiento de la piel (rubefacción), hinchazón de la cara, dificultad para respirar.

Si alguna de las reacciones adversas ocurriese después de dejar el hospital o clínica, acuda inmediatamente a urgencias en el hospital más cercano.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de julio de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	3 de septiembre de 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	2 de noviembre de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kumulatiivselt on tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini kasutamisel teatatud kahest ülitundlikkuse juhust, samuti viitavad kirjandusandmed ülitundlikkuse tekkevõimalusele pärast tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini kasutamist. Peale selle on ülitundlikkus esitatud teiste tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini sisaldavate radiofarmatseutiliste ravimite ravimiteabes harvaesineva kõrvaltoimena.

Et seost ülitundlikkuse ja tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini vahel võib pidada põhjendatult võimalikuks, siis peab see olema vastavalt kajastatud ka ravimiteabes.

Arvestades ülevaadatud perioodilises ohutusaruandes esitatud andmeid, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatuste tegemist põhjendatuks.

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

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tehneetsium(^{99m}Tc)mebrofeniini sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

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

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4.

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

Ülitundlikkuse või anafülaktiliste reaktsioonide tekkevõimalus

Ülitundlikkuse või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi manustamine kohe katkestada ja alustada vajaduse korral intravenooset ravi. Et meditsiinilises eriolukorras saaks kohe rakendada vastavaid meetmeid, peavad olema kättesaadavad vastavad meditsiinivahendid ja -tarbed, nagu endotrahheaalse intubatsiooni toru ja hingamisaparaat.

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „immuunsüsteemi häired” tuleb esinemissagedusega „teadmata” lisada kõrvaltoime „ülitundlikkus”:

Puuduvad.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud alljärgnevalt:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
<u>Teadmata</u>	<u>Ülitundlikkus</u>

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas*, kaudu.

Pakendi infoleht

- Lõik 4

Mis tahes tekst, et „kõrvaltoimeid ei ole täheldatud”, tuleb kustutada ja asendada järgmise tekstiga:

Masked kõrvaltoimed

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

- Allergilised reaktsioonid:

Kui teil tekib haiglas või kliinikus pildindusuuringu ajal allergiline reaktsioon, teavitage sellest kohe arsti või meditsiiniõde.

Allergilise reaktsiooni nähud võivad olla nahalööve, nahasügelus, nahapunetus, näoturse või hingamisraskus.

Kui mis tahes eelnimetatud kõrvaltoimetest tekib pärast haiglast või kliinikust lahkumist, minge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas,* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma 2016. aasta juuli koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	3. september 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	2. november 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniiniä koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniinin käytön jälkeen on raportoitu kumulatiivisesti kaksi yliherkkyystapausta. Myös kirjallisuusraporteissa viitataan yliherkkyyden mahdollisuuteen teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniinin käytön jälkeen. Yliherkkyys mainitaan lisäksi muiden teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniiniä sisältävien radiofarmaseuttisten valmisteiden valmistetiedoissa harvinaisena haittavaikutuksena.

Yliherkkyyden ja teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniinin välinen yhteys katsotaan kohtalaisen mahdolliseksi, minkä vuoksi se pitää mainita valmistetiedoissa vastaavasti.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoo näin ollen määräaikaissa turvallisuuskatsauksessa (PSUR) esitettyjen tietojen perusteella, että muutokset teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheelliset.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin teknetium[^{99m}Tc]mebrofeniiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4.

Seuraava varoitus pitää lisätä:

Anafylaktisten tai yliherkkyyssreaktioiden mahdollisuus

Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen tai yliherkkyyssreaktio, lääkevalmisteen antaminen on keskeytettävä heti ja tarvittaessa on aloitettava laskimoon annettava hoito. Tarvittavien lääkevalmisteiden ja hoitovälineiden, kuten intubaatioputken ja ventilaattorin, on oltava heti saatavilla, jotta välittömät toimenpiteet ovat hätätilanteissa mahdollisia.

- Kohta 4.8

Haittavaikutus ”yliherkkyys” pitää lisätä elinjärjestelmän Immuunijärjestelmä kohdalle esiintymistiheydellä tuntematon seuraavasti:

~~Tämän tuotteen haittavaikutuksista ei ole ilmoituksia.~~

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Immuunijärjestelmä</u>	
<u>Tuntematon</u>	<u>Yliherkkyys</u>

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytää ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Pakkausseloste

- Kohta 4

Kaikki maininnat ”haittavaikutuksia ei ole havaittu” pitää poistaa ja korvata seuraavasti:

Vakavat haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon:

- **Allergiset reaktiot:**

Jos sinulla on sairaalassa tai klinikalla kuvauksen aikana allerginen reaktio, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Oireita saattavat olla ihottuma tai kutina tai kasvojen ja kaulan punoitus, kasvojen turpoaminen, hengitysvaikeudet.

Jos sinulle ilmaantuu jokin edellä mainituista haittavaikutuksista sairaalasta tai klinikalta poistumisen jälkeen, mene heti lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3. syyskuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2. marraskuuta 2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Consécutivement au rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR(s) pour la mébrofénine-technétium (99mtc), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Cumulativement, deux cas d'hypersensibilité ont été rapportés à la suite de l'utilisation de mébrofénine-technétium (99mtc) ainsi que des publications suggérant la possibilité d'hypersensibilité après utilisation de mébrofénine-technétium (99mtc). De plus, les informations de prescription d'autres produits radiopharmaceutiques à base de mébrofénine-technétium (99mtc) incluent l'hypersensibilité en tant qu'effet indésirable rare.

Une association entre l'hypersensibilité et la mébrofénine-technétium (99mtc) est considérée comme raisonnablement possible et doit par conséquent être reflétée dans les informations sur le produit.

Ainsi, à la vue des informations présentées dans le(s) PSUR(s) revu(s), le PRAC considère que des modifications dans l'information sur le produit des médicaments contenant de la mébrofénine-technétium (99mtc) sont justifiées.

Le CMDh est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques pour la mébrofénine-technétium (99mtc), l'opinion du CMDh est que le rapport bénéfice/risque du(des) médicament(s) contenant de la mébrofénine-technétium (99mtc) est inchangé conséquemment aux modifications proposées dans l'information sur le produit.

Le CMDh est d'accord sur le fait que la(les) autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernés par cette évaluation de PSUR doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la mébrofénine-technétium (99mtc) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont l'objet de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées 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 de l'information sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Rubrique 4.4.

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

- Rubrique 4.8.

L'effet indésirable « hypersensibilité » doit être ajouté dans la SOC Affections du système immunitaire avec une fréquence indéterminée comme suit :

~~Néant.~~

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et inconnu fréquence indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

<u>Affections du système immunitaire</u>	
<u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Hypersensibilité</u>

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

Notice

- Rubrique 4

Toute mention selon laquelle « aucun effet indésirable n'a été observé » doit être supprimée et remplacée par :

Effets indésirables graves

Effets indésirables avec fréquence indéterminée

Réactions allergiques :

Si vous avez une réaction allergique alors que vous êtes à l'hôpital ou dans une clinique pour votre scanner, prévenez immédiatement le médecin ou l'infirmière.

Les signes peuvent comprendre : éruption cutanée ou démangeaisons ou rougeur, gonflement du visage, difficultés à respirer.

Si l'un des effets indésirables ci-dessus survient après votre départ de l'hôpital ou de la clinique, allez directement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Annexe III
Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'accord du CMDh :	Juillet 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	03 Septembre 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) :	02 Novembre 2016

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tehnećij^[99mTc]mebrofenin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Ukupno su prijavljena 2 slučaja preosjetljivosti nakon primjene tehnećij^[99mTc]mebrofenina, a u literaturi se navodi da postoji mogućnost pojave preosjetljivosti nakon primjene tehnećij^[99mTc]mebrofenina. Nadalje, u uputama za propisivanje drugih radiofarmaceutika koji sadržavaju tehnećij^[99mTc]mebrofenin navodi se preosjetljivost kao rijetka nuspojava.

Povezanost preosjetljivosti i tehnećij^[99mTc]mebrofenina smatra se realno mogućom te bi se u skladu s tim trebala navesti u informacijama o lijeku.

Stoga je PRAC, s obzirom na podatke navedene u pregledanom PSUR-u/pregledanim PSUR-ovima, zaključio da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže tehnećij^[99mTc]mebrofenin 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 tehnećij^[99mTc]mebrofenin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže tehnećij^[99mTc]mebrofenin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže tehnećij^[99mTc]mebrofenin, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Moguća pojava preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija

U slučaju pojave preosjetljivosti ili anafilaktičkih reakcija, mora se odmah prekinuti primjena lijeka i prema potrebi započeti intravensko liječenje. Kako bi se omogućilo trenutno djelovanje u hitnim slučajevima, na raspolaganju uvijek moraju biti odgovarajući lijekovi i oprema kao što su endotrahealni tubus i ventilator.

- Dio 4.8.

Potrebno je dodati nuspojavu „preosjetljivost“ u rubrici Poremećaji imunološkog sustava prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) te naznačiti da je učestalost nepoznata:

Nema.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<u>Poremećaji imunološkog sustava</u> <u>Nepoznato</u>	<u>Preosjetljivost</u>
---	-------------------------------

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: <(nacionalni sustav prijave nuspojava naveden je u Dodatku V.)>.

Uputa o lijeku

- Dio 4.

Svaki navod o „nezabilježnim nuspojavama lijeka“ treba se izbrisati i zamijeniti sljedećim:

Ozbiljne nuspojave

Nuspojave nepoznate učestalosti:

- **Alergijske reakcije:**

Ako dobijete alergijsku reakciju u bolnici ili klinici tijekom snimanja, o tome odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Znakovi mogu uključivati: osip, svrbež ili crvenilo kože, oticanje lica, poteškoće s disanjem.

Ako se pojavi bilo koja od prethodno navedenih nuspojava nakon što napustite bolnicu ili kliniku, odmah otidite na hitni prijam najbliže bolnice.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: <(nacionalni sustav prijave nuspojava naveden je u Dodatku V.*)>. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. rujna 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	2. studenoga 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a technécium-(99mtc)-mefrofeninre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Összesen két esetben számoltak be túlérzékenységről a technécium-(99mtc)-mefrofenin alkalmazását követően, valamint szakirodalmi beszámolók a túlérzékenység lehetőségét vetették fel a technécium-(99mtc)-mefrofenin alkalmazása után. Ezenfelül az egyéb technécium-(99mtc)-mefrofenin radiofarmakon készítmények felírására vonatkozó információk tartalmazzák a túlérzékenységet mint ritka nemkívánatos hatást.

A túlérzékenység és a technécium-(99mtc)-mefrofenin közötti kapcsolatot ésszerű lehetőségnek tartják, így ennek megfelelően szerepelnie kell a kísérőiratokban.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a technécium-(99mtc)-mefrofenint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A technécium-(99mtc)-mefrofeninre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a technécium-(99mtc)-mefrofenint 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, technécium-(99mtc)-mefrofenin -t tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

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

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

Túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók lehetősége

Túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók előfordulása esetén a gyógyszer beadását azonnal fel kell függeszteni, és szükség esetén intravénás kezelést kell kezdeni. Az azonnali sürgősségi beavatkozás biztosítására a szükséges gyógyszereknek és felszerelésnek (például endotracheális tubus és lélegeztetőgép) azonnal rendelkezésre kell állniuk.

- 4.8. pont

Az „Immunrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál be kell illeszteni a „túlérzékenység” mellékhatást „nem ismert” gyakorisággal az alábbiak szerint:

Nincsenek:

A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>	<u>Túlérzékenység</u>
<u>Nem ismert</u>	

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyvezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére <a tagállam tölti ki (az V. függelékben megjelölt országos bejelentési rendszeren keresztül*)>.

Betegtájékoztató

- 4. pont

Minden „nem figyeltek meg gyógyszer-mellékhatásokat” kijelentést törölni kell, és az alábbiakkal helyettesíteni azt:

Súlyos mellékhatások

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások:

- **Allergiás reakciók:**

Ha allergiás reakció alakul ki Önnél, amíg a kórházban vagy klinikán tartózkodik a vizsgálat elvégzése céljából, azonnal tájékoztassa az orvost vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A tünetek a következők lehetnek: bőrkiütés vagy viszketés vagy kipirulás, az arc duzzanata, légzési nehézségek.

Amennyiben a fenti mellékhatások bármelyike előfordul Önnél, miután elhagyta a kórházat vagy klinikát, azonnal jelentkezzen az Önhöz legközelebbi kórház sürgősségi osztályán.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti <a tagállam tölti ki (az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül*)>. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. júliusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. szeptember 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. november 2.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfisins(anna)**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um reglulega uppfærða öryggisskýrslu (PSUR) fyrir teknetín (99mtc) mebrófenín, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Samantalið hefur verið tilkynnt um 2 tilfelli ofurnæmis við notkun teknetíns (99mtc) mebrófeníns, og eins hafa vísindatímarit bent á möguleikan á ofurnæmi við notkun teknetíns (99mtc) mebrófeníns. Þessu til viðbótar innihalda upplýsingabæklingar með öðrum geislavirkum lyfjum sem innihalda teknetín (99mtc) mebrófenín vísbendingar um að ofurnæmi geti verið sjaldgæfar aukaverkanir.

Raunhæfar líkur eru taldar á orsakatengslum milli ofurnæmis og teknetín (99mtc) mebrófenín og ætti að taka það fram á vöruupplýsingunum því til samræmis.

Því taldi PRAC í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga í hinni endurskoðuðu reglulega uppfærðu öryggisskýrslu (PSUR) að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja, sem innihalda teknetín (99mtc) mebrófenín, væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins(anna)

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir teknetín (99mtc) mebrófenín, telur CMDh Fastanefnd um mannalyf að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu-lyfjunum, sem innihalda teknetín (99mtc) mebrófenín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti markaðsleyfi(um) lyfja sem falla undir þetta eina PSUR mat. Að því marki sem önnur lyf, sem innihalda teknetíns (99mtc) mebrófeníns, eru heimiluð nú um stundir í Evrópusambandinu, eða falla undir leyfisferli í framtíðinni í Evrópusambandinu, mælir CMDh með því að viðkomandi markaðsleyfum sé breytt þessu til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfs(ja) með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum upplýsingum um lyf(nýr texti undirstrikaður og feitletraður, strikað yfir texta sem hefur verið eytt)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- 4.4. Hluti

Bæta skal við eftirfarandi viðvörðun:

Möguleikar á ofurnæmi eða bráðaofnæmi

Ef ofurnæmi eða bráðaofnæmi á sér stað, verður að hætta lyfjagjöf umsvifalaust og veita sjúklingi lyfjagjöf í æð ef með þarf. Til þess að geta veitt bráðaaðstoð í neyðartilfellum verður að tryggja að nauðsynleg lyf og búnaður, svo sem barkaslöngur og loftræstibúnaður, séu tiltæk strax.

- Hluti 4.8

Aukaverkun „ofurnæmi“ ætti að bæta við líffærakerfisflokkun SOC „Sjúkdómar í líffærakerfi“ þar sem tekið sé fram að þekkt tíðni sé eftirfarandi:

Ekkert.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni óæskilegra áhrifa er skilgreind með eftirfarandi hætti:

Mjög algeng ($\geq 1/10$), algeng ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), óalgeng ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjaldgæf ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), mjög sjaldgæf ($< 1/10,000$) óþekkt (ekki hægt að meta út frá fyrirliðgjandi gögnum).

<u>Sjúkdómar í ónæmiskerfi</u>	
<u>Ekki vitað</u>	<u>Ofurnæmi</u>

Tilkynningar á meintum aukaverkunum

Það er mikilvægt að tilkynna meintar aukaverkanir eftir leyfisveitingu lyfsins. Þannig er hægt að fylgjast áfram með jafnvæginu á milli ávinnings og áhættu viðkomandi lyfs. Heilbrigðisstarfsmenn eru beðnir um að tilkynna meintar aukaverkanir í gegnum <verður fyllt út í hverju landi (tilkynningarkerfið í heimalandinu er tilgreint í Viðauka V*)>.

Fylgiseðill

- Hluti 4

Eyða skal öllum yfirlýsingum um „ekki hefur orðið vart við aukaverkanir á lyfinu“, og setja þess í stað:

Alvarlegar aukaverkanir

Aukaverkanir með óþekkta tíðni:

- Ofnæmisviðbrögð:

Sértu með ofnæmisviðbrögð þegar þú er staddur í sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð við skönnun, láttu lækni eða hjúkrunarfræðing vita af því samstundis.

Ummerki geta verið: húðútbrot eða kláði eða roði, bólga í andliti, öndunarerfiðleikar.

Ef vart verður við einhverja af ofangreindum aukaverkunum eftir að þú ert farinn af sjúkrahúsinu eða heilsugæslunni, farðu þá beint á neyðarmóttöku í næsta sjúkrahúsi.

Tilkynning á aukaverkunum

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef vart verður aukaverkana. Þetta á einnig við um allar hugsanlegar aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Þú getur einnig tilkynnt aukaverkanir beint í gegnum tilkynningarkerfið í heimalandinu þínu <verður fyllt út í hverju landi (tilkynningarkerfið í heimalandinu er tilgreint í Viðauka V*)>. Með því að tilkynna aukaverkanir getur þú hjálpað til við að safna upplýsingum um öryggi þessa lyfs.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á afstöðunni:	Fundur CMDh í júlí 2016
Þýðingar á viðaukum afstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. september 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á afstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. nóvember 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sono stati riportati 2 casi di ipersensibilità dopo l'uso di mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc), ed anche i dati di letteratura suggeriscono la possibilità che si manifesti ipersensibilità dopo l'uso di mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc). Anche altri radiofarmaci a base di mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc) includono, nelle informazioni per il medico, l'ipersensibilità come un evento avverso raro.

È considerata quindi ragionevole la possibilità che si associ la manifestazione di ipersensibilità alla somministrazione di mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc) e per questo deve essere riportata nelle informazioni sul medicinale.

Pertanto, alla luce dei dati presentati negli PSUR esaminati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc), fossero giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc) sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa singola valutazione dello PSUR devono essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti mebrofenina marcata con Tecnezio (^{99m}Tc) siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio vengano variate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.4.

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Possibilità di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato il trattamento per via endovenosa, se necessario. Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali e le attrezzature necessari, come il tubo endotracheale ed il ventilatore, devono essere immediatamente disponibili.

- Sezione 4.8

La reazione avversa "ipersensibilità" deve essere aggiunta nell'ambito del SOC dei disturbi del sistema immunitario con una frequenza non nota, come segue:

~~Nessuna.~~

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), molto raro ($< 1/10,000$) e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	
<u>Non noto</u>	<u>Ipersensibilità</u>

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <riportato nell'Allegato V>

Foglio illustrativo

- Sezione 4

Qualsiasi riferimento a "nessuna reazione avversa al farmaco osservata" deve essere eliminato e sostituito con:

Effetti indesiderati seri

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- Reazioni allergiche:

Se manifesta una reazione allergica quando è in ospedale o in clinica mentre si sta sottoponendo all'indagine, informi immediatamente il medico di medicina nucleare o l'infermiere.

I sintomi possono includere: eruzione cutanea o prurito o vampate di calore, gonfiore del viso, difficoltà di respirazione.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti sopra si manifestano dopo aver lasciato l'ospedale o la clinica, vada direttamente al pronto soccorso del più vicino ospedale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico di medicina nucleare o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione <riportato nell'Allegato V>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Luglio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03 Settembre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02 Novembre 2016

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto technecio (99mtc) mebrofenino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Iš viso, panaudojus technecio (99mtc) mebrofeniną, pranešta apie 2 padidėjusio jautrumo atvejus, ir literatūroje pateikiama duomenų, kurie leidžia manyti, kad panaudojus technecio (99mtc) mebrofeniną, pacientams gali pasireikšti padidėjęs jautrumas. Be to, informacijoje apie kitų radiofarmacinių preparatų su technecio (99mtc) mebrofeninu išrašymo tvarką padidėjęs jautrumas nurodytas kaip retas nepageidaujamas reiškinys.

Laikomasi nuomonės, kad padidėjusio jautrumo sąsaja su technecio (99mtc) mebrofeninu yra pagrįstai galima, todėl preparato informaciniuose dokumentuose apie tai turėtų būti pateikta atitinkama informacija.

Taigi, atsižvelgdamas į peržiūrėtame (-uose) periodiškai atnaujinamame (-uose) protokole (-uose) pateiktus duomenis, *PRAC* laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra technecio (99mtc) mebrofenino, 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 technecio (99mtc) mebrofenino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra technecio (99mtc) mebrofenino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra technecio (99mtc) mebrofenino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

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

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Tekstą reikia papildyti tokiu įspėjimu:

Padidėjusio jautrumo arba anafilaksinio reakcijų galimybė

Pasireiškus padidėjusiam jautrumui arba anafilaksinėms reakcijoms, reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato injekciją ir, esant būtinybei, pradėti gydymą intraveniniais vaistiniais preparatais. Kad prireikus skubiosios pagalbos būtų galima kuo greičiau imtis atitinkamų veiksmų, turi būti paruošti naudoti būtinieji vaistiniai preparatai ir įranga, kaip antai endotrachėjinis vamzdelis ir plaučių ventiliacijos aparatas.

- 4.8 skyrius

OSK „Imuninės sistemos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti nepageidaujama reakcija „padidėjęs jautrumas“, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“, kaip nurodyta toliau:

Nėra.

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamų reiškinių dažnis apibrėžiamas taip:

labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>	
<u>Dažnis nežinomas</u>	<u>Padidėjęs jautrumas</u>

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi <įrašoma kiekvienos valstybės narės atskirai (nacionalinė pranešimo sistema nurodyta V priede*)>.

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

Visi teiginiai, kad „nepageidaujamų reakcijų į vaistą nenustatyta“ turi būti išbraukti ir pakeisti šia informacija:

Rimti šalutiniai reiškiniai

Nežinomo dažnio šalutinis poveikis

- Alerginės reakcijos

Jeigu atliekant skenografiją ligoninėje arba klinikoje jums pasireikštų alerginė reakcija, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

Jums gali pasireikšti šie požymiai: odos išbėrimas ar niežėjimas arba raudonis, veido patinimas, sunkus kvėpavimas.

Jeigu kuris nors iš minėtų šalutinių reiškinių jums prasidėtų jau išėjus iš ligoninės ar klinikos, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema <įrašoma kiekvienos valstybės narės atskirai (nacionalinė pranešimo sistema nurodyta V priede*)>. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-09-03
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-11-02

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 tehnēcija (99mTc) mebrofenīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Kopumā tika saņemti ziņojumi par 2 paaugstinātas jutības gadījumiem pēc tehnēcija (99mTc) mebrofenīna lietošanas, kā arī literatūras pārskati, kuros tiek minēts par iespējamu paaugstinātu jutību pēc tehnēcija (99mTc) mebrofenīna lietošanas. Turklāt citu tehnēcija (99mTc) mebrofenīna radiofarmaceitisko zāļu aprakstā paaugstināta jutība norādīta kā reta nevēlama blakusparādība.

Cēloņsakarība starp paaugstinātu jutību un tehnēcija (99mTc) mebrofenīnu tiek uzskatīta par pamatotu, un tādēļ tā ir attiecīgi jānorāda zāļu informācijā.

Līdz ar to, ņemot vērā pārskatītajā PADZ pieejamos datus, *PRAC* secināja, ka tehnēcija (99mTc) mebrofenīnu saturošu zāļu informācijas izmaiņas ir pamatotas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tehnēcija (99mTc) mebrofenīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur tehnēcija (99mTc) mebrofenīnu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur tehnēcija (99mTc) mebrofenīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Var izraisīt paaugstinātas jutības vai anafilaktiskas reakcijas

Paaugstinātas jutības vai anafilaktisku reakciju gadījumā nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un nepieciešamības gadījumā uzsākt intravenozu ārstēšanu. Lai sniegtu neatliekamo medicīnisko palīdzību ārkārtas medicīniskajās situācijās, jābūt nekavējoties pieejamām atbilstošām zālēm un ierīcēm, piemēram, trahejas caurulēm un ventilatoram.

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei (OSK) „Paaugstināta jutība” ar biežumu „nav zināms” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Tādu nav.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir definēts šādi:

loti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>	
<u>Nav zināmi</u>	<u>Paaugstināta jutība</u>

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi zinot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti zinot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot <aizpildīt attiecīgajā valstī (nacionālās ziņošanas sistēma norādīta V pielikumā*)>.

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts

Jebkurš paziņojums „Nevēlamās blakusparādības nav novērotas” ir jāsvītro un jāaizstāj ar:

Smagas blakusparādības

Blakusparādības ar nezināmu biežumu

- **Alerģiskas reakcijas**

Ja Jums, atrodoties slimnīcā vai klinikā pēc skenēšanas attīstās alerģiskas reakcijas, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai medmāsai.

Šīs pazīmes var būt šādas: izsitumi uz ādas, nieze vai ādas apsārtums, sejas tūska un apgrūtināta elpošana.

Ja Jums, dodoties projām no slimnīcas vai klinikas, attīstās kāda no šīm blakusparādībām, dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zinošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas nevēlamās blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Par nevēlamām blakusparādībām Jūs varat ziņot tieši, izmantojot nacionālās zinošanas sistēmu <aizpildīt attiecīgajā valstī (nacionālās zinošanas sistēma norādīta V pielikumā*)>. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 3. septembrī
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 2. novembrī

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 technetium (^{99m}Tc) mebrofenine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Er waren cumulatief twee meldingen van overgevoeligheid gedaan volgend op het gebruik van technetium (^{99m}Tc) mebrofenine, evenals literatuurrapporten die de mogelijkheid op overgevoeligheid na gebruik van technetium (^{99m}Tc) mebrofenine suggereren. Daarnaast bevat de productinformatie van andere technetium (^{99m}Tc) mebrofenine radiofarmaceutische producten overgevoeligheid als zeldzame bijwerking.

Een verband tussen overgevoeligheid en technetium (^{99m}Tc) mebrofenine wordt als redelijke mogelijkheid gezien en dient derhalve te worden weergegeven in de productinformatie.

Derhalve was het PRAC, gezien de gepresenteerde gegevens in de beoordeelde PSUR('s), van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die technetium (^{99m}Tc) mebrofenine 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 technetium (^{99m}Tc) mebrofenine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) technetium (^{99m}Tc) mebrofenine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die technetium (^{99m}Tc) mebrofenine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal
geregistreerde geneesmiddel(en)**

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

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4.

De volgende waarschuwing moet toegevoegd worden:

Mogelijkheid van optreden van overgevoeligheid of anafylactische reacties

Indien overgevoeligheid of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt worden, en moet er - indien nodig – overgegaan worden naar een intraveneuze behandeling. Om in spoedgevallen hulp te kunnen bieden, moeten de noodzakelijke medicatie en apparatuur zoals endotracheale tube en een beademingsapparaat onmiddellijk voorhanden zijn.

- Rubriek 4.8

De bijwerking “overgevoeligheid” moet worden toegevoegd onder de system/orgaanklasse ‘Immuunsysteemaandoeningen’ met een frequentie ‘niet bekend’ als volgt:

~~Geen-~~

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties van bijwerkingen worden gedefinieerd als volgt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1.000), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	
<u>Niet bekend</u>	<u>Overgevoeligheid</u>

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via <het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*>.

Bijsluiter

- Rubriek 4

Elke verklaring van 'geen bijwerkingen waargenomen' moet worden geschrapt en vervangen door:

Ernstige bijwerkingen

Bijwerkingen met een onbekende frequentie:

- Allergische reacties:

Als u een allergische reactie heeft gedurende de scan in het ziekenhuis of de kliniek, meld dit dan direct aan de arts of verpleegkundige.

De verschijnselen kunnen zijn:

o _____ huiduitslag of jeuk of het rood worden van de huid

o _____ zwelling van het gezicht

o _____ ademhalingsproblemen.

Als een van de bijwerkingen optreedt nadat u het ziekenhuis of de kliniek heeft verlaten, ga dan direct naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Melding van bijwerkingen

Als u bijwerkingen krijgt, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor vermoedelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan vermeld. U kunt ook rechtstreeks bijwerkingen melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.*

Door bijwerkingen te melden kunt u helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit middel.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juli 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	03 september 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	02 november 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for technetium (99mTc) mebrofenin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Totalt er det rapportert 2 tilfeller av hypersensitivitet etter bruk av technetium (99mTc) mebrofenin, samt rapporter i litteraturen som antyder mulighet for hypersensitivitet etter bruk av technetium (99mTc) mebrofenin. I forskrivningsinformasjonen for technetium (99mTc) mebrofenin er hypersensitivitet dessuten nevnt som en sjelden bivirkning.

En sammenheng mellom hypersensitivitet og technetium (99mTc) mebrofenin anses som en rimelig mulighet. Det bør derfor opplyses om dette i produktinformasjonen.

I lys av dataene presentert i de(n) gjennomgåtte PSUR anså PRAC at det var påkrevd å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder technetium (99mTc) mebrofenin.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert de vitenskapelige konklusjonene for technetium (99mTc) mebrofenin mener CMDh at nytte-risikoforholdet for legemidler som inneholder technetium (99mTc) mebrofenin, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder technetium (99mTc) mebrofenin, er godkjent i EU, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU, 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 produktinformasjonen (ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Risiko for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Ved overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner skal administrasjon av legemiddelet seponeres umiddelbart og intravenøs behandling igangsettes om nødvendig. Nødvendige legemidler og medisinskteknisk utstyr som endotrakealtube og ventilator må være umiddelbart tilgjengelige i tilfelle av en nødsituasjon.

- Avsnitt 4.8

Bivirkningen "overfølsomhet" (hypersensitivitet) skal tilføyes under systemorganklasse Forstyrrelser i immunsystemet med frekvensen ikke kjent, som følger:

~~Ingen-~~

Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert etter frekvens som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>	
<u>Ikke kjent</u>	<u>Overfølsomhet</u>

Rapportering av bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til <fylles ut nasjonalt (det nasjonale meldesystemet er angitt i vedlegg V*)>.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

Enhver tekst med "ingen bivirkninger observert" skal slettes og erstattes med:

Alvorlige bivirkninger

Bivirkninger med ukjent frekvens:

- Allergiske reaksjoner:

Gi umiddelbart beskjed til lege eller sykepleier om du får en allergisk reaksjon ved scintigrafi.

Symptomene kan omfatte: utslett, kløe eller rødme, hevelser i ansiktet, pustevansker.

Oppsøk lege straks dersom du får noen av disse bivirkningene etter at du har reist fra sykehuset eller klinikken.

Rapportering av bivirkninger

Hvis du opplever bivirkninger, kontakter du lege eller sykepleier. Dette gjelder også eventuelle bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Bivirkninger kan også rapporteres direkte til <fylles ut nasjonalt (det nasjonale meldesystemet er angitt i vedlegg V*)>. Ved å rapportere bivirkninger kan du bidra til å øke informasjonen om legemidlets sikkerhet.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	juli 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	3. september 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	2. november 2016

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących mebrofeniny znakowanej radioizotopem technetu (^{99m}Tc), wnioski naukowe są następujące:

Zgłoszono łącznie 2 przypadki nadwrażliwości po zastosowaniu mebrofeniny znakowanej radioizotopem technetu (^{99m}Tc). Istnieją także doniesienia w piśmiennictwie wskazujące na możliwość wystąpienia nadwrażliwości po zastosowaniu mebrofeniny znakowanej radioizotopem technetu (^{99m}Tc). Ponadto w informacjach dotyczących przepisywania innych produktów radiofarmaceutycznych zawierających mebrofeninę znakowaną radioizotopem technetu (^{99m}Tc) wymieniono nadwrażliwość jako rzadkie działanie niepożądane.

Związek między nadwrażliwością a zastosowaniem mebrofeniny znakowanej radioizotopem technetu (^{99m}Tc) uznano za uzasadnioną możliwość i wobec tego należy go uwzględnić w informacji o produkcie.

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w ocenianym raporcie PSUR, komitet PRAC uznał zmiany w treści druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających mebrofeninę znakowaną radioizotopem technetu (^{99m}Tc) za uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mebrofeniny znakowanej radioizotopem technetu (^{99m}Tc) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających mebrofeninę znakowaną radioizotopem technetu (^{99m}Tc) pozostaje niezmieniony pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające mebrofeniny znakowanej radioizotopem technetu (^{99m}Tc) są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst **jest podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest przekreślony)

Charakterystyka produktu leczniczego

- Punkt 4.4.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i w razie potrzeby zastosować leki dożylnie. Aby umożliwić niezwłoczne działanie w nagłych sytuacjach wymagających pilnej interwencji niezbędne produkty lecznicze i sprzęt, taki jak rurka intubacyjna (dotchawicza) oraz respirator, muszą być natychmiast dostępne.

- Punkt 4.8

Działanie niepożądane „nadwrażliwość” należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością określoną jako nieznana w sposób następujący:

Brak:

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych podano jako:

bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> <u>Częstość nieznana</u>	<u>Nadwrażliwość</u>
---	-----------------------------

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem <należy uzupełnić na szczecblu krajowym (krajowy system zgłaszania wymieniono w aneksie V*>.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4

Należy usunąć stwierdzenie „nie obserwowano żadnych niepożądanych reakcji na lek” i zastąpić je następującą informacją:

Poważne działania niepożądane

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania:

- **Reakcje alergiczne:**

Jeśli w trakcie wykonywania u pacjenta badań obrazowych w szpitalu lub przychodni wystąpi reakcja alergiczna, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Objawy mogą obejmować: wysypkę na skórze, świąd lub zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy, problemy z oddychaniem.

Jeśli którekolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych wystąpi po opuszczeniu przez pacjenta szpitala lub przychodni, należy udać się bezpośrednio do szpitalnego oddziału ratunkowego w najbliższym szpitalu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania <należy uzupełnić na szczelbu krajowym (krajowy system zgłaszania wymieniono w aneksie V*>. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w lipcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3 września 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 listopada 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o tecnécio (99mtc) mebrofenina, as conclusões científicas são as seguintes:

Cumulativamente, foram notificados 2 casos de hipersensibilidade na sequência do uso de tecnécio (99mtc) mebrofenina, bem como relatos na literatura que sugerem a possibilidade de hipersensibilidade após o uso de tecnécio (99mtc) mebrofenina. Além disso, a informação de prescrição de outros radiofármacos de tecnécio (99mtc) mebrofenina refere a hipersensibilidade como um efeito indesejável raro.

Uma associação entre a hipersensibilidade e o tecnécio (99mtc) mebrofenina é considerada uma possibilidade razoável, pelo que deve ser refletida na informação do medicamento em conformidade.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS revisto(s), o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento no caso dos medicamentos que contêm tecnécio (99mtc) mebrofenina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tecnécio (99mtc) mebrofenina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tecnécio (99mtc) mebrofenina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm tecnécio (99mtc) mebrofenina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4.

Deve ser adicionada uma advertência nos seguintes termos:

Potencial para reações de hipersensibilidade ou anafiláticas

Caso ocorram reações de hipersensibilidade ou anafiláticas, a administração do medicamento deve ser descontinuada imediatamente e, se necessário, deve ser iniciado tratamento intravenoso. Para permitir uma ação imediata em situações de emergência, os medicamentos e equipamentos necessários, tais como tubo endotraqueal e ventilador, devem estar imediatamente disponíveis.

- Secção 4.8

A reação adversa «hipersensibilidade» deve ser acrescentada na CSO «Doenças do sistema imunitário», com frequência desconhecida, como se segue:

~~Não aplicável.~~

Lista tabelar das reações adversas

As frequências dos efeitos indesejáveis são definidas do seguinte modo:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<u>Doenças do sistema imunitário</u>	
<u>Desconhecido</u>	<u>Hipersensibilidade</u>

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do <a ser preenchido a nível nacional (o sistema nacional de notificação é mencionado no Apêndice V*)>.

Folheto Informativo

- Secção 4

Qualquer indicação de «nenhuma reação adversa medicamentosa observada» deve ser eliminada e substituída por:

Efeitos secundários graves

Efeitos secundários com frequência desconhecida:

- **Reações alérgicas:**

Se tiver uma reação alérgica quando estiver no hospital ou numa clínica a efetuar o exame, informe imediatamente o médico ou enfermeiro.

Os sinais podem incluir: erupção cutânea ou comichão ou rubor, inchaço da face, dificuldade em respirar.

Se algum dos efeitos secundários supra acontecer após deixar o hospital ou a clínica, dirija-se imediatamente ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo eventuais efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação <a ser preenchido a nível nacional (o sistema nacional de notificação é mencionado no Apêndice V*)>. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de setembro de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de novembro de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru technetium (99mtc) mebrofenin, concluziile științifice sunt următoarele:

Per total, au existat 2 cazuri de hipersensibilitate după utilizarea technetium (99mtc) mebrofenin, dar și rapoarte din literatura de specialitate care sugerează riscul de hipersensibilitate după utilizarea technetium (99mtc) mebrofenin. În plus, informațiile de prescriere ale altor produse radiofarmaceutice cu technetium (99mtc) mebrofenin includ hipersensibilitatea ca reacție adversă rară.

Se consideră că asocierea dintre reacția de hipersensibilitate și technetium (99mtc) mebrofenin este posibilă și, prin urmare, trebuie să se reflecte în mod adecvat în informațiile referitoare la produs.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile evaluate, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin technetium (99mtc) mebrofenin sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru technetium (99mtc) mebrofenin, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin technetium (99mtc) mebrofenin este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin technetium (99mtc) mebrofenin sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

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

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

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Risc de reacții de hipersensibilitate sau anafilactice

În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate sau anafilactice, administrarea medicamentului trebuie oprită imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratament intravenos. Pentru a permite acționarea imediată în caz de urgență, medicamentele și echipamentele necesare, cum sunt sonda endotraheală și ventilatorul, trebuie să fie disponibile imediat.

- Punctul 4.8

Reacția adversă „hipersensibilitate” trebuie adăugată în ASO la Tulburări ale sistemului imunitar cu frecvență necunoscută, după cum urmează:

~~Nu există.~~

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Categoriile de frecvență a reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează:

foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>	<u>Hipersensibilitate</u>
<u>Nu se cunosc</u>	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul <se va completa la nivel național (sistemul național de raportare este menționat în Anexa V*)>.

Prospect

- Punctul 4

Orice informație „nu s-au observat reacții adverse la medicament” trebuie ștearsă și înlocuită de:

Reacții adverse grave

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- **Reactii alergice:**

Dacă manifestați o reacție alergică atunci când vă aflați la spital sau clinică pentru scanare, informați imediat medicul sau asistenta medicală.

Printre semne se pot număra: erupție cutanată tranzitorie sau mâncărime sau hiperemie facială, tumefierea fetei, dificultate de respirație.

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus după ce părăsiți spitalul sau clinica, prezentați-vă imediat la camera de urgență a celui mai apropiat spital.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresati-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acest lucru este valabil în cazul oricăror posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare <se va completa la nivel național (sistemul național de raportare este menționat în Anexa V*)>. Raportând reacțiile adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iulie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 septembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 noiembrie 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 technécium (99mtc) mebrofenín sú vedecké závery nasledovné:

Po použití technécium (99mtc) mebrofenínu boli súhrnne hlásené dva prípady precitlivenosti a z údajov z literatúry tiež vyplýva možnosť precitlivenosti po použití technécium (99mtc) mebrofenínu. Aj v informáciách o predpisovaní iných rádiofarmák obsahujúcich technécium (99mtc) mebrofenín je uvedená precitlivenosť ako zriedkavý nežiaduci účinok.

Súvislosť medzi precitlivenosťou a technécium (99mtc) mebrofenínom sa považuje za odôvodnenú, a preto má byť uvedená v informáciách o lieku.

Vzhľadom na údaje uvedené v posúdenej správe (správach) PSUR výbor PRAC usúdil, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce technécium (99mtc) mebrofenín.

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 technécium (99mtc) mebrofenín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) technécium (99mtc) mebrofenín 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, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce technécium (99mtc) mebrofenín, 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 liek
(registrované lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4.

Má sa pridať toto upozornenie:

Potenciálna precitlivosť alebo anafylaktické reakcie

Ak sa vyskytne precitlivosť alebo anafylaktické reakcie, podávanie lieku sa musí ihneď ukončiť a v prípade potreby sa musí začať s intravenóznou liečbou. Z dôvodu zabezpečenia okamžitej reakcie na núdzový stav musia byť k dispozícii potrebné lieky a zariadenie, napríklad endotracheálna trubica a respirátor.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy imunitného systému“ s neznámou frekvenciou sa má doplniť nežiaduca reakcia „precitlivosť“:

~~Žiadne.~~

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované takto:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

<u>Poruchy imunitného systému</u>	
<u>Neznáme</u>	<u>Precitlivosť</u>

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom <má byť vyplnené národne (národné centrum hlásenia je uvedené v prílohe V*)>.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4

Každý výrok „nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie na liek“ má byť odstránený a nahradený výrokom:

Závažné vedľajšie účinky

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou:

- Alergické reakcie:

Ak sa u vás vyskytne alergická reakcia, keď ste v nemocnici alebo na klinike na snímkaní, ihneď to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre.

K príznakom môže patriť: kožná vyrážka alebo svrbenie či návaly horúčavy, opuch tváre a problémy s dýchaním.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov po odchode z nemocnice alebo z kliniky, ihneď navštívte pohotovosť alebo najbližšiu nemocnicu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia <má byť vyplnené národne (národné centrum hlásenia je uvedené v prílohe V*)>. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júli 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3. septembra 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2. novembra 2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za [99mTc]tehnecij-mebrofenin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Skupno so poročali o dveh primerih preobčutljivosti po uporabi [99mTc]tehnecij-mebrofenina. Tudi v literaturi navajajo možnost preobčutljivosti po uporabi [99mTc]tehnecij-mebrofenina. Poleg tega informacije o predpisovanju drugih radiofarmakov, ki vsebujejo [99mTc]tehnecij-mebrofenin, vključujejo preobčutljivost kot redek neželeni učinek.

Povezava med preobčutljivostjo in [99mTc]tehnecij-mebrofeninom velja za razumno možnost, zato mora biti ustrezno navedena v informacijah o zdravilu.

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo [99mTc]tehnecij-mebrofenin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za [99mTc]tehnecij-mebrofenin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) [99mTc]tehnecij-mebrofenin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo [99mTc]tehnecij-mebrofenina, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-
a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Treba je dodati naslednje opozorilo:

Možnost preobčutljivostnih ali anafilaktičnih reakcij

Če se pojavijo preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, je treba dajanje zdravila takoj prekiniti in po potrebi uvesti intravensko zdravljenje. Za zagotovitev takojšnjega ukrepanja v nujnih primerih morajo biti takoj na voljo potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealni tubus in ventilator.

- Poglavje 4.8

Organiskemu sistemu „Bolezni imunskega sistema“ je treba dodati neželeni učinek „preobčutljivost“ z neznano pogostnostjo:

~~Nobenih.~~

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<u>Bolezni imunskega sistema</u>	
<u>neznana</u>	<u>preobčutljivost</u>

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na <dopolni posamezna država (nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V*)>.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4

Vse navedbe „opazili niso nobenih neželenih učinkov“ je treba črtati in jih nadomestiti z:

Resni neželeni učinki

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:

- alergijske reakcije:

Če doživite alergijsko reakcijo med slikanjem v bolnišnici ali v ambulanti, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo: kožni izpuščaj ali srbenje ali vročinske oblike, otekanje obraza, težave z dihanjem.

Če se kateri od neželenih učinkov pri vas pojavi po odhodu iz bolnišnice ali ambulante, takoj obiščite urgentni odderek najbližje bolnišnice.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje <dopolni posamezna država (nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V*)>. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. september 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. november 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för technetium (99mtc) mebrofenin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Det har kumulativt rapporterats 2 fall av överkänslighet efter användning av technetium (99mtc) mebrofenin samt litteraturrapporter som antyder möjligheten för överkänslighet efter användning av technetium (99mtc) mebrofenin. Dessutom inkluderar förskrivningsinformation av andra technetium (99mtc) mebrofenin radiofarmaceutiska produkter överkänslighet som en sällsynt biverkning.

Ett samband mellan överkänslighet och technetium (99mtc) mebrofenin anses vara en rimlig möjlighet och bör således därför återspeglas i produktinformationen.

Mot bakgrund av data som framförts i den (de) granskade PSUR ansåg kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller technetium (99mtc) mebrofenin var berättigade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för technetium (99mtc) mebrofenin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller technetium (99mtc) mebrofenin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller technetium (99mtc) mebrofenin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända
läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4.

En varning ska tilläggas som följer:

Potential för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppträder måste läkemedlet omedelbart utsättas och intravenös behandling inledas, om nödvändigt. För att möjliggöra omedelbara akutåtgärder måste nödvändiga läkemedel och utrustning så som endotrakealtub och ventilator vara omedelbart tillgängliga.

- Avsnitt 4.8

Biverkningen "överkänslighet" ska läggas till enligt MedDRA-systemets organklassificering under Immunsystemet med ingen känd frekvens, som följer:

~~Inga-~~

Tabell över biverkningar

Frekvenserna för biverkningar definieras som följer:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<u>Immunsystemet</u>	
<u>Ingen känd frekvens</u>	<u>Överkänslighet</u>

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till <ifylls nationellt (det nationella rapporteringssystemet listas i bilaga V*)>.

Bipacksedel

- Avsnitt 4

Alla påståenden om att "inga läkemedelsbiverkningar har observerats" ska raderas och ersättas med:

Allvarliga biverkningar

Biverkningar (ingen känd frekvens):

- allergiska reaktioner:

Om du får en allergisk reaktion när du är på sjukhus eller en klinik och genomgår skanningen ska du genast tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

Tecknen kan omfatta: hudutslag eller klåda eller rodnad, svullnad i ansiktet, svårighet att andas.

Om någon av biverkningarna ovan uppträder efter att du lämnat sjukhuset eller kliniken ska du direkt kontakta akutmottagningen vid sjukhuset närmast dig.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet <ifylls nationellt (det nationella rapporteringssystemet listas i bilaga V*)>. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 september 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 november 2016