



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 April 2016
EMA/394060/2016
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: nifedipine

Procedure no.: PSUSA/00002156/201508



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 nifedipine, the scientific conclusions are as follows:

A signal of pulmonary oedema in off-label use for tocolysis was reviewed in this PSUR. A search in the safety database of the originator retrieved a total of 40 reports of pulmonary oedema associated with the administration of nifedipine, alone or with other tocolytic agents used in case of threatened per-term labour. Thirty (30) of the 40 reports of acute pulmonary oedema (75%) occurred in patients who had received multiple concomitant or sequential drugs for tocolysis. Review of the cases suggested that risk factors for pulmonary oedema may include pregnancy with multiples (twins or more), concomitant use of beta-2 agonists, IV route of administration. A Cochrane review (2014) also reported the occurrence of pulmonary oedema with calcium channel blockers, such as nifedipine. This indication is not approved for calcium-channel blocker (CCB) such as nifedipine, but considering the off-label use and as this may lead to serious and potentially fatal events, the PRAC considered relevant to inform of the risk of pulmonary oedema in pregnant women and of the risk factors through the product information.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing nifedipine, 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 nifedipine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing nifedipine 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 nifedipine 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 4.6

A warning should be added as follows:

Acute pulmonary oedema has been observed when calcium channel blockers, among others nifedipine, have been used as a tocolytic agent during pregnancy (see section 4.8), especially in cases of multiple pregnancy (twins or more), with the intravenous route and/or concomitant use of beta-2 agonists.

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders with a frequency not known:

Pulmonary oedema*

***cases have been reported when used as tocolytic during pregnancy (see section 4.6)**

Package Leaflet

- Section 4

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

Shortness of breath

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	April 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	11 June 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	10 August 2016

Приложение I

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

Научни заключения

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

В този ПАДБ е разгледан сигнал за белодробен оток при употреба извън терапевтичните показания за токолиза. При търсенето в базата данни за безопасност са намерени общо 40 съобщения за белодробен оток, свързани с прилагането на нифедипин, самостоятелно или съвместно с други токолитични агенти, използвани в случай на опасност от преждевременно раждане. Тридесет (30) от 40 съобщения за остър белодробен оток (75%) се наблюдават при пациенти, които са получили няколко лекарства за токолиза, прилагани едновременно или последователно. Прегледът на случаите предполага, че рисковите фактори за белодробен оток могат да включват многоплодна бременност (близнаци или повече), съпътстващо приложение на бета-2 агонисти, интравенозно приложение. Преглед на Кохран (2014 г.) също съобщава за появата на белодробен оток при блокери на калциевите канали, като нифедипин. Това показание не е одобрено за блокери на калциевите канали (БКК), като нифедипин, но като се има предвид използването им извън терапевтичните показания и тъй като това може да доведе до сериозни и потенциално фатални събития, PRAC счита, че е необходимо да се включи информация за риск от белодробен оток при бременни жени и за рисковите фактори чрез продуктовата информация.

По тази причина, с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи нифедипин, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

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

Приложение II

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- точка 4.6

Трябва да се добави предупреждение, както следва:

Наблюдаван е остър белодробен оток , когато блокери на калциевите канали, между които и нифедипин, са използвани като токолитичен агент по време на бременност (вж. точка 4.8), особено в случаите на многоплодна бременност (близнаци или повече), с интравенозна и/или съпътстваща употреба на бета-2 агонисти.

- точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена под СОК Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения с неизвестна честота:

Белодробен оток*

*** съобщавани са случаи при употреба на токолитик по време на бременност (вж. точка 4.6)**

Листовка за пациента

- точка 4

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена с неизвестна честота:

Задух

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Април 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	11 юни 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 август 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) nifedipinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V tomto PSUR byl zhodnocen signál výskytu plicního edému při off-label indikaci tokolýza. V bezpečnostní databáze originálního výrobce bylo nalezeno celkem 40 hlášení plicního edému spojeného s podáním nifedipinu, samotného nebo s jinými tokolytickými látkami používanými v terapii hrozícího předčasného porodu. 30 ze 40 hlášení plicního edému (75 %) se vyskytlo u pacientek, které dostaly více souběžně nebo následně podaných léků používaných pro tokolýzu. Přezkoumání těchto případů ukázalo, že rizikové faktory pro vznik plicního edému mohou zahrnovat vícečetné těhotenství (dva nebo více plodů), souběžné podání beta-2 agonistů, intravenózní podání. Cochrane přehled (2014) také uváděl výskyt plicního edému v souvislosti se skupinou blokátorů kalciových kanálů, kde patří i nifedipin. Tokolýza není schválenou indikací pro blokátory kalciových kanálů jako je nifedipin, avšak s ohledem na výskyt off-label používání, které může vést k závažným a potenciálně fatálním následkům, považuje výbor PRAC za vhodné informovat o možnosti výskytu plicního edému u těhotných žen a o souvisejících rizikových faktorech v informacích o přípravku.

S ohledem na data prezentovaná v revidovaných PSURech dospěl výbor PRAC k závěru, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících nifedipin, jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

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

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem nifedipinu nebo jsou takovéto 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 a přípravku

- Bod 4.6

Mají být přidána následující varování:

Při podávání blokátorů kalciových kanálů (mimo jiné i nifedipinu) jako tokolytických látek během těhotenství (viz bod 4.8), zvláště v případech vícečetných těhotenství (dva a více plodů), při intravenózním podání a /nebo při současném použití beta-2 agonistů byl pozorován výskyt plicního edému.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Respirační, hrudní a mediastinální poruchy s frekvencí není známo:

Plicní edém*

*** případy byly hlášeny při podání látky jako tokolytika během těhotenství (viz bod 4.6)**

Příbalová informace

- Bod 4

Následující nežádoucí účinek má být přidán s frekvencí není známo:

Potíže s dýcháním

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v dubnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	11. června 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. srpna 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 nifedipin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Tegn på lungeødem ved off-label-brug som tokolytisk lægemiddel blev vurderet i denne PSUR. Ved en søgning i sikkerhedsdatabasen hos originalproducenten blev der fundet 40 rapporter om lungeødem i forbindelse med administration af nifedipin, alene eller sammen med andre tokolytiske lægemidler, der anvendes ved truende for tidlig fødsel. Tredive (30) af de 40 rapporter om akut lungeødem (75%) sås hos patienter, der havde fået flere tokolytiske lægemidler samtidigt eller efter hinanden. En evaluering af rapporterne indikerer, at risikofaktorerne for lungeødem kan omfatte multiple graviditeter (tvillinger eller flere fostre), samtidig brug af beta-2-agonister samt IV-administration. I en Cochrane-undersøgelse (2014) sås også lungeødem sammen med calciumblokkere, som f.eks. nifedipin. Denne indikation er ikke godkendt for calciumblokkere som f.eks. nifedipin, men i betragtning af off-label-forbruget og at dette kan medføre alvorlige og potentielt dødelige hændelser, vurderede PRAC, at det var relevant at informere om risikoen for lungeødem hos gravide kvinder samt risikofaktorerne herfor i produktinformationen.

I betragtning af de data, der er vist i de gennemgåede PSURer, anså PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder nifedipin, er berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for nifedipin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder nifedipin, 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 nifedipin 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 produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.6

Der skal tilføjes følgende advarsel:

Akut lungeødem er set, når calciumblokkere, blandt andet nifedipin, er blevet anvendt som tokolytisk lægemiddel under graviditet (se pkt. 4.8), især ved multiple graviditeter (tvillinger eller flere fostre), ved IV brug og/eller sammen med beta-2-agonister.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under "Luftveje, thorax og mediastinum" med hyppigheden "ikke kendt":

Lungeødem*

***der er set tilfælde ved brug som tokolytisk lægemiddel under graviditet (se punkt 4.6)**

Indlægsseddel

- Punkt 4

Følgende bivirkning skal tilføjes med hyppighed "ikke kendt":

Kortåndethed.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde april 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11/06/2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10/08/2016

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 Nifedipin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In diesem PSUR wurde der Hinweis auf Lungenödeme bei der off-label Anwendung als Tokolytikum bewertet. Die Recherche in der Sicherheitsdatenbank des Originators lieferte insgesamt 40 Berichte über Lungenödeme im Zusammenhang mit der Anwendung von Nifedipin allein oder mit anderen tokolytischen Substanzen bei drohender Frühgeburt. 30 der 40 Berichte über akute Lungenödeme (75%) betrafen Patienten, die gleichzeitig oder sequentiell mehrere Arzneimittel zur Tokolyse erhalten hatten. Die Überprüfung der Fälle deutete darauf hin, dass zu den Risikofaktoren für ein Lungenödem Mehrlingsschwangerschaften (Zwillinge oder Mehrlinge), die gleichzeitige Gabe von Beta-2-Agonisten, und die intravenöse Anwendung gehören könnten. In einem Cochrane Review (2014) wurde ebenfalls berichtet, dass Lungenödeme im Zusammenhang mit der Anwendung von Calciumantagonisten, wie Nifedipin auftreten können. Diese Indikation ist für Calciumantagonisten, wie Nifedipin nicht zugelassen. Da sie aber außerhalb der zugelassenen Indikation angewendet werden und dies zu schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Ereignissen führen kann, hält es der PRAC für notwendig, über das Risiko von Lungenödem bei schwangeren Frauen und über die Risikofaktoren durch die entsprechenden Angaben in der Produktinformation zu informieren.

Auf Grundlage der Daten aus den ausgewerteten PSURs befürwortet der PRAC daher Änderungen in den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Nifedipin enthalten.

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 Nifedipin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nifedipin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Nifedipin 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 4.6

Folgender Warnhinweis sollte ergänzt werden:

Bei der Anwendung von Calciumantagonisten, unter anderem Nifedipin, als Tokolytikum während der Schwangerschaft wurden akute Lungenödeme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Mehrlingsschwangerschaften (Zwillingen oder Mehrlingen), bei intravenöser Gabe und/oder gleichzeitiger Anwendung von Beta-2 Agonisten.

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit einer Häufigkeit „Nicht bekannt“ ergänzt werden:

Lungenödem *

*** die Fälle wurden berichtet bei der Anwendung als Tokolytikum während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)**

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

Folgende Nebenwirkung sollte mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ ergänzt werden:

Kurzatmigkeit

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. Juni.2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. August 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την δραστική ουσία νιφεδιπίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Στην παρούσα ΕΠΠΑ εξετάστηκε ένα σήμα σχετικά με το πνευμονικό οίδημα σε χρήση εκτός των ενδείξεων για την τοκόλυση. Σε μια αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε στην αρχική βάση δεδομένων ασφαλείας ανακτήθηκαν στο σύνολο 40 αναφορές που συσχετίζουν το πνευμονικό οίδημα με τη χορήγηση της νιφεδιπίνης μεμονωμένα ή μαζί με άλλους τοκολυτικούς παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση κινδύνου κατά τη διάρκεια τοκετού. Οι τριάντα (30) από τις 40 αναφορές οξέος πνευμονικού οιδήματος (75%) προέκυψαν σε ασθενείς που είχαν λάβει πολλαπλά φάρμακα για την τοκόλυση ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Η εξέταση αυτών των περιπτώσεων αξιολόγησε ότι οι παράγοντες κινδύνου για το πνευμονικό οίδημα μπορεί να περιλαμβάνουν εγκυμοσύνη με πολλαπλά έμβρυα (δίδυμα ή περισσότερα), ταυτόχρονη χρήση των βήτα-2 αγωνιστών, ενδοφλέβια οδό χορήγησης. Η αξιολόγηση Cochrane (2014) επίσης ανέφερε την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη. Αυτή η ένδειξη δεν είναι εγκεκριμένη για τον αναστολέα διαύλων ασβεστίου (CCB) όπως η νιφεδιπίνη, αλλά θεωρώντας την εκτός των ενδείξεων χρήση της και το ότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές και πιθανώς απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, η επιτροπή PRAC θεώρησε σχετικό να γίνει ενημέρωση μέσα από τις πληροφορίες του προϊόντος, για τον κίνδυνο πνευμονικού οιδήματος και για τους παράγοντες κινδύνου σε εγκύους γυναίκες.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα δεδομένα που παρουσιάζονται στις ΕΠΠΑ που έχουν αξιολογηθεί η επιτροπή PRAC θεωρεί ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες των ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν νιφεδιπίνη είναι απαραίτητες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την δραστική ουσία νιφεδιπίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει νιφεδιπίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

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

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του των εθνικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.6

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση όπως αναφέρεται παρακάτω:

Έχει παρατηρηθεί πνευμονικό οίδημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όταν έχουν χρησιμοποιηθεί ως τοκολυτικοί παράγοντες οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, μεταξύ άλλων και η νιφεδιπίνη (δείτε παράγραφο 4.8), ιδιαίτερα σε περιπτώσεις πολλαπλής εγκυμοσύνης (δίδυμα ή περισσότερα), μαζί με ενδοφλέβια οδό χορήγησης και / ή χρήση βήτα-2 αγωνιστών.

- Παράγραφος 4.8

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στην κατηγορία συστήματος Διαταραχές του Αναπνευστικού, θωρακικού και μεσοθωράκιου, με συχνότητα μη γνωστή:

Πνευμονικό οίδημα*

***έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όταν έχει γίνει χρησιμοποιηθεί ως τοκολυτικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (δείτε παράγραφο 4.6)**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4

Θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα 'μη γνωστή'

Λαγάνιασμα στην αναπνοή

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Απρίλιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Ιουνίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Αυγούστου 2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

En este IPS se revisó una señal de edema pulmonar en uso fuera de indicación para la tocólisis. Una búsqueda en la base de datos de seguridad del laboratorio innovador recogió un total de 40 informes de casos de edema pulmonar asociados a la administración de nifedipino, sólo o con otros agentes tocolíticos usados en caso de amenaza de parto prematuro. Treinta (30) de los 40 casos de edema pulmonar agudo (75%) ocurrieron en pacientes que habían recibido varios medicamentos para la tocólisis, de forma concomitante o secuencial. Una revisión de los casos sugirió que los factores de riesgo de edema pulmonar pueden incluir embarazo múltiple (gemelos o más), uso concomitante de agonistas beta-2 y vía de administración intravenosa. Una revisión Cochrane (2014) también informó de la presentación de edema pulmonar con bloqueantes de los canales de calcio como nifedipino. Esta indicación no está autorizada para los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) como nifedipino, pero teniendo en cuenta su uso fuera de indicación y que esto puede conducir a eventos graves y potencialmente mortales, el PRAC consideró relevante informar del riesgo de edema pulmonar en mujeres embarazadas y de los factores de riesgo en la información de producto.

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

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

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

De acuerdo con las conclusiones científicas para nifedipino, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) nifedipino 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 nifedipino 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 medicamentos autorizados 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 4.6

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Se ha observado edema agudo de pulmón cuando los bloqueantes de los canales del calcio, entre otros nifedipino, se han usado como agentes tocolíticos durante el embarazo (ver sección 4.8), especialmente en casos de embarazo múltiple (gemelos o más), por vía intravenosa y/o con el uso concomitante de agonistas beta-2.

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el apartado Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos del sistema de clasificación de órganos, con una frecuencia no conocida:

Edema pulmonar*

***se han notificado casos cuando se ha utilizado como tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.6)**

Prospecto

- Sección 4

Se debe añadir la siguiente reacción adversa con una frecuencia no conocida:

Dificultad para respirar

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh en Abril 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/06/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/08/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet nifedipiini perioodilise ohutusaruande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kõnealuse ohutusaruande perioodil tuvastati ohusignaal kopsuturse tekke kohta nifedipiini kasutamisel tokolüüsiks (registreerimata näidustus). Originaalravimi tootja ohutusalasest andmebaasist tuvastati kokku 40 kopsuturse juhtu seoses nifedipiini kasutamisega enneaegse sünnituse ohu korral nii monoterapiana kui samaaegselt teiste tokolüütiliste ainetega. Neist 30 juhul (75%) tekkis äge kopsuturse patsientidel, kes olid saanud tokolüüsiks samaaegselt või järjest mitut ravimit. Kogutud juhtude põhjal võib järeldada, et kopsuturse tekkimise riskifaktorite hulka võivad kuuluda mitmikrasedus (kaks või enam loodet), samaaegne beeta-2-agonistide kasutamine ja intravenoosne manustamisviis. Cochrane analüüsis (2014) kirjeldati kopsuturse tekkimist ka kaltsiumikanali blokaatorite (nagu nifedipiin) kasutamisel. Kuigi nifedipiin (kaltsiumikanali blokaator) ei ole näidustatud tokolüüsiks leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et võttes arvesse ravimi kasutamist ka registreerimata näidustusel ning selle tõsiseid ja potentsiaalselt surmaga lõppevaid tagajärgi, tuleb ravimiteabes kirjeldada kopsuturse riskifaktoreid ja riski rasedatel.

Perioodilistes ohutusaruannetes toodud andmete põhjal on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et muutused nifedipiini sisaldavate ravimite ravimiteabes on õigustatud.

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

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Nifedipiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et nifedipiini sisaldavate ravimite kasulikkuse-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 müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele nifedipiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

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

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.6

Lisada järgmine hoiatus:

Kaltsiumikanali blokaatorite sh nifedipiini kasutamisel rasedatel tokolüütilise ainaena (vt lõik 4.8) on täheldatud ägeda kopsuturse tekkimist, eriti seoses mitmikraseduse (kaks või enam loodet), intravenoosse manustamisviisi ja/või samaaegse beeta-2-agonistide kasutamisega.

- Lõik 4.8

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired“ alla, esinemissagedusega teadmata.

Kopsuturse*

***on teatatud kopsuturse juhtudest nifedipiini kasutamisel raseduse ajal tokolüüsiks (vt lõik 4.6)**

Pakendi infoleht

- Lõik 4

Lisada järgmine kõrvaltoime, esinemissagedusega teadmata.

Õhupuudus

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek aprillis 2016.
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11. juuni 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10. august 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Määräaikaisessa turvallisuusraportissa (PSUR) tarkasteltiin keuhkoedeemasignaalia käytettäessä nifedipiiniä myyntiluvasta poikkeavalla tavalla (off label -käytössä) tokolyysiin. Haku alkuperäisvalmisteen turvallisuustietokannasta tuotti kaiken kaikkiaan 40 raporttia keuhkoedemasta, jotka liittyivät nifedipiinin antoon yksinään tai muiden tokolyyttisten aineiden kanssa tapauksissa, joissa vaarana oli ennenaikainen synnytys. Neljästäkymmenestä (40) raportista kolmessakymmenessä (30) (75 %) akuuttia keuhkoedeemaa esiintyi potilailla, jotka olivat saaneet useita samanaikaisesti tai peräkkäin annettuja lääkevalmisteita tokolyysiin. Näiden tapausten tarkastelu viittaa siihen, että keuhkoedeeman riskitekijöitä voivat olla monikkoraskaus (kaksoset tai useampi lapsi), samanaikainen beeta₂-agonistien käyttö, laskimonsisäinen käyttö. Cochrane-tietokannan katsauksissa (2014) raportoitiin esiintyvän keuhkoedemaa myös muiden kalsiumkanavan salpaajien, kuten nifedipiinin käytön yhteydessä. Tätä käyttöaihetta ei ole hyväksytty muille kalsiumkanavan salpaajille, kuten nifedipiinille, mutta huomioiden off label -käytön ja, koska tämä voi johtaa vakaviin ja mahdollisesti kuolemaan johtaviin tapahtumiin, PRAC katsoo, että valmistetiedoissa on aiheellista tiedottaa keuhkoedeeman mahdollisuudesta raskaana olevilla naisilla sekä riskitekijöistä. Tämän vuoksi, ottaen huomioon tarkastelluissa määräaikaissa turvallisuusraporteissa (PSUR) esitetyt tiedot, PRAC katsoi, että muutokset nifedipiiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Nifedipiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että nifedipiiniä 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 nifedipiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.6

Seuraava varoitus on lisättävä:

Akuuttia keuhkoedemaa on havaittu käytettäessä kalsiumkanavan salpaajia, nifedipiini mukaan lukien, tokolyttisinä valmisteina raskauden aikana (ks. kohta 4.8), erityisesti monikkoraskauden (kaksoset tai useampi lapsi) yhteydessä, laskimonsisäisen käytön yhteydessä ja/tai käytettäessä samanaikaisesti beeta₂-agonisteja.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinluokkaan Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina. Esiintymistiheys tuntematon:

Keuhkoedeema*

***näitä tapauksia on raportoitu käytettäessä nifedipiiniä tokolyttinä raskauden aikana (ks. kohta 4.6)**

Pakkausseloste

- Kohta 4

Seuraava haittavaikutus on lisättävä. Esiintymistiheys tuntematon:

Hengenahdistus

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous huhtikuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.6.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10.8.2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au PSUR concernant la nifédipine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Un signal d'œdème pulmonaire lors d'une utilisation hors AMM dans la tocolyse a été évalué dans ce PSUR. Une recherche dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire de princeps a permis de retrouver 40 cas d'œdème pulmonaire liés à l'administration de nifédipine, seule ou en association à d'autres agents tocolytiques utilisés en cas de menace d'accouchement prématuré. Trente (30) des 40 cas d'œdème pulmonaire aigu (75%) sont survenus chez des patientes qui avaient reçu plusieurs médicaments tocolytiques de façon concomitante ou séquentielle. La revue des cas suggérait que les facteurs de risque d'œdème pulmonaire pouvaient inclure la grossesse multiple (jumeaux ou plus), l'utilisation concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques, l'administration par voie IV. Une revue Cochrane (2014) a également mis en évidence la survenue d'œdèmes pulmonaires avec des inhibiteurs des canaux calciques, tels que la nifédipine. Cette indication n'est pas approuvée pour les inhibiteurs des canaux calciques tels que la nifédipine, mais compte tenu de son utilisation hors AMM qui pourrait entraîner des effets graves et potentiellement fatals, le PRAC a jugé pertinent d'informer du risque d'œdème pulmonaire chez les femmes enceintes et des facteurs de risque par le biais de l'information sur le produit.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le PSUR évalué, le PRAC a considéré que les modifications de l'information sur le produit des médicaments contenant de la nifédipine étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la nifédipine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la nifédipine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur le PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la nifédipine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

La mise en garde suivante doit être ajoutée :

Des cas d'œdème pulmonaire aigu ont été observés avec les inhibiteurs calciques, dont la nifédipine, utilisés comme agents tocolytiques pendant la grossesse (voir rubrique 4.8), en particulier en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), avec la voie intraveineuse et/ou l'utilisation concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec une fréquence indéterminée :

Œdème pulmonaire*

*** des cas ont été signalés lors d'une utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (voir rubrique 4.6)**

Notice

- Rubrique 4

L'effet indésirable suivant doit être ajouté avec une fréquence indéterminée :

Essoufflement

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh d'avril 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	11 juin 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	10 août 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 nifedipin, znanstveni su zaključci su sljedeći:

U ovom PSUR-u ocjenjivao se signal plućnog edema u primjeni izvan odobrene indikacije (engl. *off label*), za tokolizu. Pregledom sigurnosne baze podataka proizvođača izvornog lijeka ustanovljeno je ukupno 40 prijava plućnog edema, povezanih s primjenom nifedipina, kao samostalne terapije ili uz druge tokolitike koji se koriste u slučaju prijetjećeg prijevremenog poroda. Trideset (30) od 40 slučajeva akutnog plućnog edema (75%) prijavljeno je u bolesnica koje su primale višestruku istodobnu ili sekvencijsku terapiju za tokolizu. Pregledani slučajevi upućuju na to da čimbenici rizika za plućni edem mogu uključivati višeploidnu trudnoću (blizanci ili više plodova), istodobnu primjenu beta-2-agonista, i.v. primjenu. Cochraneov pregled (iz 2014. godine) također navodi pojavu plućnog edema uz blokatore kalcijevih kanala, kao što je nifedipin. Ova indikacija nije odobrena za blokatore kalcijevih kanala, kao što je nifedipin, ali uzimajući u obzir primjenu izvan odobrene indikacije te činjenicu da može doći do ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih događaja, PRAC je smatrao bitnim da obavijesti o riziku od plućnog edema u trudnica i o čimbenicima rizika u informacijama o lijeku.

Stoga, u pogledu podataka sadržanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC smatra da su promjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže nifedipin 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 nifedipin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) nifedipin 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 nifedipin, 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 4.6

Potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

Akutni plućni edem zabilježen je kod primjene blokatora kalcijevih kanala, između ostalih i nifedipina, kao tokolitika tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.8), osobito u slučajevima višeploidne trudnoće (blizanci ili više plodova), intravenske primjene i/ili istodobne primjene beta-2-agonista.

- Dio 4.8

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu pod „Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „nepoznato”:

Plućni edem*

***slučajevi su prijavljeni kod primjene nifedipina kao tokolitika tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6)**

Uputa o lijeku

- Dio 4

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „nepoznato”:

Nedostatak zraka

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u travnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. lipnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	10. kolovoza 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 nifedipinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Jelen PSUR keretében egy, a pulmonalis oedemára vonatkozó szignált értékelték off-label tokolitikus kezelés során. Az originátor biztonságossági adatbázisában történő keresés összesen 40 pulmonalis oedemára vonatkozó jelentést talált veszélyeztetett koraszülés esetén a nifedipin önállóan, vagy más tokolitikus szerekkel történő együttes alkalmazásával összefüggésbe hozhatóan. A 40 jelentésből harminc (30) akut pulmonalis oedema (75%) olyan betegeknél jelentkeztek, akik egyidejűleg, vagy egymást követően több gyógyszert kaptak tokolízisre. Az esetek felülvizsgálata arra utal, hogy a pulmonalis oedema rizikófaktorai közé tartozhatnak a többes terhességek (ikrek vagy több), a béta-2-agonisták egyidejű használata, intravénás beadási mód. Egy Cochrane értékelés (2014) szintén jelentette a kalciumcsatorna-blokkolókkal, mint például a nifedipinnel, összefüggésben kialakult pulmonalis oedemát. A kalciumcsatorna-blokkolóknak (CCB), mint például a nifedipinnek, nincs ilyen jóváhagyott indikációja, de az off-label használatra való tekintettel, és mivel az súlyos és esetlegesen végzetes kimenetelű lehet, a PRAC szükségesnek véli a terhes nőkre vonatkozó pulmonalis oedema kockázatra vonatkozó információ feltüntetését a kísérőiratokban.

Ezért a PSUR-ban bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy véli, hogy a nifedipin tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak változtatása szükséges.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A nifedipinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a nifedipin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, nifedipint 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

- 4.6 pont

Az alábbi figyelmeztetés hozzáadása szükséges:

Akut pulmonalis oedemát figyeltek meg kalciumcsatorna-blokkolók (mint pl. a nifedipin) tokolitikus szerként történő alkalmazása során terhesség alatt (lásd 4.8 pont), különös tekintettel a többes (iker- vagy több) terhességekben, intravénás alkalmazás során és/vagy béta₂-agonistákkal történő együttes alkalmazás során.

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokat a Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek szervrendszer kategóriában, nem ismert gyakorisággal kell feltüntetni:

Pulmonalis oedema*

***eseteket jelentettek terhességben történő tokolitikus alkalmazással összefüggésben (lásd 4.6 pont).**

Betegtájékoztató

- 4. pont

A következő mellékhatást nem ismert gyakorisággal fel kell tüntetni:

Légszomj

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. áprilisi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. június11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. augusztus10.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Í þessari PSUR-skýrslu var farið yfir merki um lungnabjúg við notkun lyfsins í legslakandi tilgangi (tocolysis) utan samþykktra ábendinga (off-label). Leit í öryggisgagnagrunni frumframleiðandans skilaði alls 40 tilkynningum um lungnabjúg í tengslum við gjöf nífedipíns, eins sér eða ásamt öðrum legslakandi efnum, þegar hætta var á ótímabærri fæðingu. Þrjátíu (30) af þessum 40 tilvikum bráðs lungnabjúgs (75%) komu fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið mörg legslakandi lyf samhliða eða í röð. Rýni þessara tilvika bendir til þess að fjölbura meðganga (tvíburar eða fleiri), samhliða notkun beta-2 örva og gjöf lyfsins í æð geti verið meðal áhættuþátta fyrir lungnabjúg. Í Cochrane yfirlitsskýrslu (2014) var einnig tilkynnt um tilvik lungnabjúgs við notkun kalsíumgangaloka, svo sem nífedipíns. Þessi ábending er ekki samþykkt fyrir kalsíumgangaloka svo sem nífedipín, en í ljósi notkunar lyfsins utan samþykktra ábendinga sem getur leitt til alvarlegra og hugsanlegra banvænna aukaverkana telur PRAC mikilvægt að upplýsa um hættu á lungnabjúg hjá þunguðum konum og tengda áhættuþætti í upplýsingum um lyfið.

Í ljósi gagna sem tilgreind eru í PSUR-skýrslu(m) sem nefndin hefur farið yfir telur PRAC því að tilefni sé til að breyta upplýsingum um lyf sem innihalda nífedipín.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir nífedipín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda nífedipín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda nífedipín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

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

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.6

Bæta á við eftirfarandi aðvörun:

Vart hefur orðið við bráðan lungnabjúg þegar kalsíumgangalokar, þ.á m. nífedipín, hafa verið notaðir í legslakandi (tocolytic) tilgangi á meðgöngu (sjá kafla 4.8), einkum á fjölburameðgöngu (tvíburar eða fleiri), með gjöf í æð og/eða samhliða notkun beta-2 örva.

- Kafli 4.8

Bæta á við eftirfarandi aukaverkun í líffæraflokknum Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti og tíðniflokknum Tíðni ekki þekkt:

Lungnabjúgur*

***tilkynnt hefur verið um tilvik þegar lyfið hefur verið notað í legslakandi (tocolytic) tilgangi á meðgöngu (sjá kafla 4.6)**

Fylgiseðill

- Kafli 4

Bæta á við eftirfarandi aukaverkun í tíðniflokknum Tíðni ekki þekkt:

Mæði

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur apríl 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. júní 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. ágúst 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per nifedipina le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

in questo PSUR è stato esaminato un segnale di edema polmonare nell'impiego al di fuori delle indicazioni approvate per la tocolisi. Da una ricerca effettuata nel database sulla sicurezza dell'*originator*, sono stati reperiti in totale 40 casi di edema polmonare associato alla somministrazione di nifedipina, da sola o in associazione ad altri agenti tocolitici, impiegati in caso di minaccia di parto pre termine. Trenta (30) dei 40 casi di edema polmonare acuto (75%), si sono presentati in pazienti trattate con somministrazione concomitante multipla o sequenziale di farmaci tocolitici. Dal riesame dei casi si evince che i fattori di rischio di edema polmonare possono includere gravidanza multipla (gemellare o plurigemellare), uso concomitante di beta-2 agonisti, via di somministrazione endovenosa. In una revisione Cochrane (2014) è stata segnalata anche l'insorgenza di edema polmonare con calcio-antagonisti, come nifedipina. Questa indicazione non è stata approvata per i calcio-antagonisti (calcium-channel blocker, CCB) come la nifedipina. Tuttavia, tenendo conto dell'impiego al di fuori delle indicazioni approvate e della conseguente insorgenza di eventi gravi e potenzialmente letali, il PRAC ha ritenuto importante informare del rischio di sviluppo di edema polmonare nelle donne in gravidanza e dei fattori di rischio attraverso le informazioni sul medicinale.

Pertanto, a fronte dei dati presentati nei PSUR esaminati, il PRAC ha ritenuto giustificate le modifiche alle informazioni sui medicinali contenenti nifedipina.

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(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su nifedipina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale(i) contenenti nifedipina sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Qualora altri medicinali contenenti nifedipina fossero attualmente autorizzati nell'UE o fossero soggetti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio vengano modificate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle Informazioni sul medicinale (**nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo cancellato ~~linea di barratura~~**)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

È stato osservato edema polmonare acuto con la somministrazione di farmaci calcio-antagonisti, tra cui nifedipina, come agenti tocolitici durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in casi di gravidanza multipla (gemellare o plurigemellare), per via endovenosa e/o in associazione a beta-2 agonisti.

- Paragrafo 4.8

Nella Classificazione per sistemi e organi, alla voce Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, deve essere aggiunta la seguente reazione avversa, con frequenza non nota:

Edema polmonare*

***sono stati segnalati casi nell'impiego come farmaco tocolitico in gravidanza (vedere paragrafo 4.6)**

Foglio illustrativo

Paragrafo 4:

Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa, con frequenza non nota:

difficoltà respiratoria

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 aprile 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 giugno 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 agosto 2016

I priedas

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

Mokslinės išvados

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

Šiame *PASP* buvo apžvelgtas signalas apie plaučių edemos pasireiškimą po vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas tokolizei. Paieškos, atliktos pirminio vaistinio preparato saugumo duomenų bazėje, metu iš viso nustatyta 40 pranešimų apie plaučių edemą, susijusių su vien nifedipino vartojimu arba nifedipino vartojimu kartu su kitais tokolizininiais preparatais gresiančio priešlaikinio gimdymo atveju. Trisdešimt (30) iš keturiasdešimties (40) praneštų atvejų apie ūminę plaučių edemą (75 %) pasireiškė pacientėms, kurios buvo gydomos keliais kartu arba vienas po kito vartojamais tokolizininiais vaistininiais preparatais. Atvejų apžvalga leido daryti prielaidą, kad daugiavaisis nėštumas (dvyniai arba daugiau), vaistinio preparato vartojimas kartu su beta 2 agonistais, vartojimas į veną gali būti plaučių edemos rizikos veiksniai. Cochrane apžvalgoje (2014 m.) taip pat pranešta apie plaučių edemos pasireiškimą, vartojant kalcio kanalų blokatorių, tokių kaip nifedipinas. Ši indikacija nepatvirtinta kalcio kanalų blokatoriams (KKB), tokiems kaip nifedipinas, tačiau, atsižvelgiant į vartojimą ne pagal patvirtintas indikacijas, ir į tai, kad toks vaistinio preparato vartojimas gali sukelti sunkių ir galimai mirtinų reiškinių, *PRAC* nusprendė, kad informaciją apie plaučių edemos riziką ir rizikos veiksnius nėščioms moterims svarbu pateikti vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Atsižvelgdamas į *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nifedipino, 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 keičiamos registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygos

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl nifedipino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra nifedipino, 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 nifedipino, arba ateityje ES bus registruojama 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 – ~~**pabrauktas**~~).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

Reikia įrašyti šį įspėjimą:

Vartojant kalcio kanalų blokatorių, taip pat ir nifedipino, kaip tokolizinių vaistinių preparatų nėštumo metu, pastebėta ūminės plaučių edemos atveju (žr. 4.8 skyrių), ypač atvejais, kai nėštumas buvo daugiavaisis (dvyniai arba daugiau), vaistinio preparato buvo leidžiama į veną ir (arba) kartu vartojama beta 2 agonistu.

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasę „Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai“ reikia papildyti šia nepageidaujama reakcija, kurios dažnis nežinomas.

Plaučių edema*

***Apie atvejus pranešta vaistinio preparato pavartojus tokolizei nėštumo metu (žr. 4.6 skyrių).**

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

Reikia įrašyti šią nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis nežinomas:

Dusulys

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 metų balandžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. birželio 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. rugpjūčio 10 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Ziņojumi par plaušu tūsku neapstiprinātas indikācijas tokolīzes lietošanas gadījumā, tika pārskatīti šajā PADZ. Meklēšanas rezultātā atsauces zāļu drošuma datu bāzē tika konstatēti kopumā 40 ziņojumi par plaušu tūsku, kas saistīta ar nifedipīna lietošanu atsevišķi vai kopā ar citiem tokolītiskiem līdzekļiem priekšlaicīgu dzemdību gadījumā. Trīsdesmit (30) no 40 ziņojumiem par akūtu plaušu tūsku (75%), novēroja pacientiem, kuri lietoja vienlaicīgi vai secīgi vairākas zāles tokolīzes gadījumā. Pārskats par gadījumiem liecina, ka daudzaugļu grūtniecība (dvīņi vai vairāk), vienlaicīga bēta-2 agonistu lietošana, intravenozs ievadīšanas veids var izraisīt plaušu tūsku. *Cochrane* pārskats (2014) arī ziņoja par plaušu tūskas gadījumiem, lietojot kalcija kanālu blokatorus, tādus kā nifedipīnu. Šī indikācija kalcija kanālu blokatoriem (KKB), piemēram nifedipīnam, nav apstiprināta, bet ņemot vērā neapstiprinātu lietošanu, un ka tas var izraisīt nopietnus un potenciāli letālus notikumus, PRAC uzskatīja, ka ir būtiski informēt par plaušu tūskas risku grūtniecēm un par riska faktoriem zāļu informācijā.

Tāpēc, ņemot vērā datus, kas iesniegti pārskatītajā PADZ, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas nifedipīnu saturošo zāļu informācijā ir pamatotas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par nifedipīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur nifedipīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

Jāpievieno sekojošs brīdinājums:

Akūta plaušu tūska tika novērota, kad kalcija kanālu blokatorus, tai skaitā nifedipīnu, lietoja kā tokolītiskus līdzekļus grūtniecības laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši daudzaugļu grūtniecības gadījumā (dvīņi vai vairāk), ievadot intravenozi un/vai vienlaicīgi ar bēta-2 agonistiem.

- 4.8. apakšpunkts

Sekojoša nevēlamā blakusparādība ir jāpievieno sadaļā elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības, ar sastopamības biežumu nav zināms.

Plaušu tūska*

*** Tika ziņots par gadījumiem, lietojot tokolītiskus līdzekļus grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu)**

Lietošanas instrukcija

- 4. punktā

Jāpievieno sekojoša nevēlamā blakusparādība ar sastopamības biežumu nav zināms.

Elpas trūkums

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada aprīļa <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	11/06/2016
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	10/08/2016

Anness I

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

Konkluzjonijiet xjentifiċi

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

Sinjal ta' edima pulmonari fl-użu mhux awtorizzat għal tokolisi kien evalwat f'dan il-PSUR. Tfittxija fil-ħażna ta' data komputerizzata dwar is-sigurtà tal-originatur kisbet total ta' 40 rapport ta' edima pulmonari assoċjati mal-għoti ta' nifedipine, waħdu jew ma' sustanzi tokolitici oħra użati f'każ ta' theddida ta' hlas qabel iż-żmien. Tletin (30) mill-40 rapport ta' edima pulmonari akuta (75%) sehhew f'pazjenti li kienu rċevew mediċini multipli flimkien jew b'mod sekwenzjali għal tokolisi. Analizi tal-każijiet issuggeriet li fatturi ta' riskju għal edima pulmonari jistgħu jinkludu tqala b'aktar minn tarbija waħda (tewmin jew aktar), l-użu flimkien ta' agonisti tar-riċetturi beta 2, rotta ta' għoti IV. Analizi Cochrane (2014) rrappurtat ukoll l-okkorrenza ta' edima pulmonari b'imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal nifedipine. Din l-indikazzjoni mhix approvata għal imblokkatur tal-kanali tal-kalċju (CCB - *calcium-channel blocker*) bħal nifedipine, iżda b'konsiderazzjoni tal-użu mhux approvat, u peress li dan jista' jwassal għal avvenimenti serji u potenzjalment fatali, il-PRAC kkunsidra li huwa relevanti li jinforma dwar ir-riskju ta' edima pulmonari f'nisa tqal u dwar il-fatturi ta' riskju permezz tal-informazzjoni tal-prodott.

Għalhekk, fid-dawl tad-data pprezentata fir-PSURs analizzati, il-PRAC ikkunsidra li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom nifedipine, kienu ġġustifikati.

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

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

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

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom nifedipine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott (**test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ingassat**)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- **Sezzjoni 4.6**

Għandha tizzied twissija kif ġej:

Edima pulmonari akuta kienet osservata meta imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, fost l-oħrajn nifedipine, ġew użati bħala sustanza tokolitika waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.8), speċjalment f'kazijiet ta' tqala multipla (tewmin jew aktar), b'għoti fil-vini u/jew użu flimkien ta' agonisti tar-riċetturi beta 2.

- **Sezzjoni 4.8**

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizzied taht l-SOC, Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali bi frekwenza mhux magħrufa:

Edima pulmonari*

***kazijiet ġew irrappurtati meta użat bħala tokolitiku waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.6)**

Fuljett ta' Tagħrif

- **Sezzjoni 4**

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

Qtugh ta' nifs

Anness III

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

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' April 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	11 ta' Ġunju 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	10 ta' Awwissu 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor nifedipine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In deze PSUR werd een signaal van longoedeem tijdens off-label gebruik voor tocolyse beoordeeld. Een zoekopdracht in de veiligheidsdatabase van de originator leverde in totaal 40 meldingen van longoedeem op geassocieerd met de toediening van nifedipine, alleen of samen met andere tocolytische middelen die worden gebruikt in geval van dreigende vroeggeboorte. Dertig (30) van de 40 meldingen van acuut longoedeem (75%) kwamen voor bij patiënten die gelijktijdig of na elkaar meerdere geneesmiddelen voor tocolyse hadden gebruikt. Onderzoek van deze gevallen gaf aan dat risicofactoren voor longoedeem meerlingzwangerschappen (tweelingen of meer), gelijktijdig gebruik van bèta-2 agonisten en/of intraveneuze toedieningswijze kunnen omvatten. Een Cochrane review (2014) meldde ook het voorkomen van longoedeem bij gebruik van calciumantagonisten zoals nifedipine. Deze indicatie is niet goedgekeurd voor calciumantagonisten zoals nifedipine, maar gezien het off-label gebruik en omdat dit kan leiden tot ernstige en potentieel fatale gebeurtenissen achtte de PRAC het relevant om via de productinformatie te informeren over het risico van longoedeem bij zwangere vrouwen en over de risicofactoren.

Daarom is de PRAC, gezien de gegevens die in de beoordeelde PSUR's zijn gepresenteerd, van mening dat wijzigingen in de productinformatie van nifedipine bevattende geneesmiddelen gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door de 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 nifedipine is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) nifedipine bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die nifedipine 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 4.6

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Acuut longoedeem is waargenomen als calciumantagonisten, waaronder nifedipine, gebruikt werden als een tocolytisch middel tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.8), vooral in gevallen van meerlingzwangerschap (tweelingen of meer), bij intraveneuze toediening en/of gelijktijdig gebruik van bèta-2 agonisten.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen met een frequentie niet bekend:

Longoedeem*

*** gevallen zijn gemeld bij gebruik als tocolytisch middel tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6)**

Bijsluiter

- Rubriek 4

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

Kortademigheid

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	april 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	11 juni 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 augustus 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

Et signal om lungeødem ved off-label bruk som tokolytisk legemiddel ble vurdert i denne sikkerhetsoppdateringsrapporten. Et søk i sikkerhetsdatabasen for originalpreparatet avdekket totalt 40 rapporter om lungeødem forbundet med administrering av nifedipin, alene eller sammen med andre tokolytiske legemidler brukt ved truende prematur fødsel. Tretti (30) av de 40 rapportene (75 %) om akutt lungeødem oppsto hos pasienter som hadde fått flere tokolytiske legemidler samtidig eller sekvensielt. Gjennomgang av disse tilfellene indikerte at risikofaktorer for lungeødem kan omfatte flerlingesvangerskap (tvillinger eller flere), samtidig bruk av beta-2-agonister og/eller intravenøs administrasjonsmåte. I en Cochrane-oversikt (2014) ble det også rapportert lungeødem med kalsiumkanalblokkere, slik som nifedipin. Denne indikasjonen er ikke godkjent for kalsiumkanalblokkere slik som nifedipin, men tatt i betraktning off-label bruk og da dette kan føre til alvorlige og mulige dødelige hendelser, har PRAC vurdert det som relevant å informere om risiko for lungeødem hos gravide og risikofaktorene via produktinformasjonen.

Tatt i betraktning data presentert i gjennomgåtte sikkerhetsoppdateringsrapporter, har PRAC vurdert endringene i produktinformasjonen til legemidler som inneholder nifedipin, som berettigede.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

Vedlegg II

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

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

Preparatomtale

- Avsnitt 4.6

Følgende advarsel skal settes inn:

Akutt lungeødem er sett når kalsiumkanalblokkere, bla. nifedipin, har blitt brukt som tokolytisk legemiddel under graviditet (se pkt. 4.8), særlig ved flerlingesvangenskap (tvillinger eller flere), med intravenøs administrasjonsmåte og/eller samtidig bruk av beta-2-agonister.

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkning skal settes inn under organklassen "Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum" med frekvensen "ikke kjent":

Lungeødem*

***tilfeller er rapportert ved bruk som tokolytisk legemiddel under graviditet (se pkt. 4.6).**

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

Følgende bivirkning skal settes inn med frekvensen "ikke kjent":

Kortpustethet

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	April 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. juni 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. august 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 nifedypiny, wnioski naukowe są następujące:

W raporcie PSUR ocenione zostało zgłoszenie dotyczące obrzęku płuc w trakcie stosowania poza wskazaniem w leczeniu tokolitycznym (leczeniu hamującym czynność skurczową macicy). Przeszukano bazę produktu oryginalnego, zawierającą dane o bezpieczeństwie stosowania, gdzie wyszukano łącznie 40 doniesień dotyczących obrzęku płuc związanego z podawaniem nifedypiny w monoterapii lub razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu tokolitycznym w przypadkach zagrożenia porodem przedwczesnym. Trzydzieści (30) z 40 raportów zawierających informację o ostrym obrzęku płuc (75%) wystąpiły u pacjentek, które otrzymywały wieloskładnikowe lub sekwencyjne leczenie tokolityczne. Z przeglądu przypadków wynika, że czynniki ryzyka obrzęku płuc mogą obejmować ciążę mnogą (bliźniaczą lub liczniejszą), jednoczesne stosowanie beta-2 mimetyków, podawanie dożylnie. Przegląd bazy Cochrane (2014) wykazał również występowanie obrzęku płuc po zastosowaniu antagonistów wapnia, takich jak nifedypina. Wskazanie to nie jest zatwierdzone dla leków z grupy antagonistów wapnia (ang. calcium-channel blocker, CCB), takich jak nifedypina, ale biorąc pod uwagę, że stosowanie poza wskazaniem może doprowadzić do poważnych i mogących zakończyć się zgonem zdarzeń, komitet PRAC uznał za istotne, aby do druków informacyjnych dodać informacje o ryzyku obrzęku płuc u ciężarnych kobiet i o czynnikach ryzyka.

Dlatego też, w świetle danych przedstawionych w ocenianych raportach PSUR, komitet PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających nifedypinę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących nifedypiny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) nifedypinę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

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

Aneks II

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

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

Ostrzeżenie powinno być dodawane w sposób następujący:

Zaobserwowano ostry obrzęk płuc podczas zastosowania leków z grupy inhibitorów wapnia, np. nifedypiny, w celu wydłużenia czasu trwania ciąży (patrz punkt 4.8), zwłaszcza w przypadku ciąży mnogiej (bliźniaczej lub liczniejszej), podczas podawania drogą dożylną i (lub) jednocześnie ze stosowaniem agonistów receptora beta-2.

- Punkt 4.8

Poniższe działania niepożądane należy dodać w kategorii Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia klasyfikacji układów i narządów z częstością: Częstość nieznana:

obrzęk płuc *

*** przypadki zgłoszono w trakcie stosowania leku w celu wydłużenia czasu trwania ciąży (patrz punkt 4.6)**

Ulotka dla pacjenta

- 4. Możliwe działania niepożądane

Należy dodać poniższe działanie, z częstością nieznana:

Duszność

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w kwietniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11 czerwca 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10 sierpnia 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 nifedipina, as conclusões científicas são as seguintes:

Um sinal de edema pulmonar em utilização off-label para tocolise foi revisto neste RPS. Uma pesquisa na base de dados de segurança do originador resultou num total de 40 casos de edema pulmonar associados à administração de nifedipina, isolada ou em associação com outros medicamentos tocolíticos utilizados em casos de ameaças de trabalho de parto prematuro. Trinta (30) dos 40 casos de edema agudo de pulmão (75%) ocorreram em doentes que receberam múltiplos medicamentos concomitantes ou sequenciais a tocolíticos. A revisão dos casos sugeriu que fatores de risco de edema pulmonar podem incluir gravidez múltipla (gêmeos ou mais), o uso concomitante de beta-2 agonistas, por administração IV. Uma revisão Cochrane (2014) também relatou a ocorrência de edema pulmonar com bloqueadores do canal de cálcio, tais como nifedipina. Esta indicação não está aprovada para bloqueadores dos canais de cálcio (CCB), tais como nifedipina, mas considerando a utilização off-label e, como isso pode levar a acontecimentos graves e potencialmente fatais, o PRAC considerou relevante informar sobre o risco de edema pulmonar em mulheres grávidas e sobre os fatores de risco, através da alteração da informação do medicamento.

Portanto, tendo em conta os dados apresentados nos relatórios periódicos de segurança revistos, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento contendo nifedipina são justificadas.

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 nifedipina o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) nifedipina 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 nifedipina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

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

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

Resumo das Características do Medicamento

- Seção 4.6

Deve ser adicionada a seguinte contraindicação:

Foi observado a ocorrência de edema pulmonar agudo quando bloqueadores dos canais de cálcio, entre outros nifedipina, têm sido utilizados como um medicamento tocolítico durante a gravidez (ver secção 4.8), especialmente nos casos de gravidez múltipla (gémeos ou mais), através da via intravenosa e / ou com a utilização concomitante de beta- 2 agonistas.

- Seção 4.8

A seguinte reação adversa a seguir deve ser adicionada nas Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino com uma frequência desconhecida:

Edema pulmonar*

*** foram reportados casos quando usado como tocolítico durante a gravidez (ver secção 4.6)**

Folheto Informativo

- Seção 4

A seguinte reação adversa deverá ser adicionada com a frequência desconhecida:

Falta de ar

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 Abril de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de junho de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de agosto 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 nifedipină, concluziile științifice sunt următoarele:

În acest RPAS a fost revizuit un semnal de edem pulmonar apărut la utilizarea în afara indicației. O căutarea în baza de date siguranță a medicamentului inovativ a extras un total de 40 de raportări de edeme pulmonare asociate cu administrarea de nifedipină, singură sau împreună cu alți agenți tocolitici utilizați în cazul travaliului prematur iminent. Treizeci (30) din cele patruzeci de raportări de adem pulmonar acut (75%) au apărut la pacienți care au primit medicamente multiple administrate concomitent sau secvențial pentru tocoliză. Revizuirea cazurilor a sugerat că factorii de risc al edemului pulmonar pot include sarcina multiplă (gemelare sau multiplă), utilizarea concomitentă de agoniști 2-beta, cale de administrare intravenoasă. O analiză Cochrane (2014) a raportat de asemenea apariția edemului pulmonar la administrarea de blocante ale canalului de calciu cum este nifedipina. Această indicație nu este aprobată pentru blocantele canalelor de calciu (CCB) cum este nifedipina, dar având în vedere utilizarea în afara indicației și faptul că acest lucru poate duce la evenimente serioase și cu potențial letal, PRAC a considerat relevantă informarea asupra riscului de edem pulmonar la femeile gravide și a factorilor de risc prin cadrul informațiilor despre produs.

În consecință, având în vedere datele prezentate în RPAS, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor despre medicament pentru medicamentele care conțin nifedipină au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru recomandarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru nifedipină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin nifedipină 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 nifedipină, 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.

Annex II

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~țâiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.6

Se va adăuga o atenționare, după cum urmează:

S-a observat apariția edemului pulmonar acut în cazul utilizării blocantelor canalelor de calciu, printre care și nifedipina, ca medicamente tocolitice în timpul sarcinii (vezi punctul 4.8), în special în cazul sarcinilor multiple (gamelare sau multiple), administrate pe cale intravenoasă și/sau administrare concomitentă de agonști 2-beta.

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă se va adăuga în lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse, la secțiunea Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale, cu frecvență necunoscută:

Edem pulmonar*

***au fost raportate cazuri atunci când s-a utilizat ca medicament tocolitic în timpul sarcinii (vezi punctul 4.6)**

Prospect

- Punctul 4

Următoarea reacție adversă se va adăuga la frecvență necunoscută:

Scurtarea respirației

Annex III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Aprilie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 Iunie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 August 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 nifedipín sú vedecké závery nasledovné:

Predmetom posudzovania PSURu bol výskyt pľúcneho edému pri „off-label“ použití nifedipínu na tokolýzu. Vyhľadávanie v bezpečnostnej databáze držiteľa rozhodnutia o registrácii originálneho lieku odhalilo celkovo 40 hlásení pľúcneho edému v súvislosti s podávaním nifedipínu, samostatne alebo s inými tokolytickými látkami, používanými v prípade hroziaceho predčasného pôrodu. Tridsať (30) zo 40 hlásení akútneho pľúcneho edému (75%) sa vyskytlo u pacientok, ktoré dostali súčasne, alebo postupne, viacero liekov na tokolýzu. Posúdenie prípadov nasvedčovalo, že rizikové faktory pre vznik pľúcneho edému môžu zahŕňať viacplodové tehotenstvo (dvojčatá alebo viac plodov), súčasné užívanie agonistov beta-2 receptorov, intravenózný spôsob podávania. Výskyt pľúcneho edému bol popísaný tiež v Cochranovom prehľadovom článku (z roku 2014) pri užívaní blokátorov kalciových kanálov, ako je nifedipín. Táto indikácia nie je pre blokátory kalciových kanálov (BKK), ako je nifedipín, schválená, ale berúc do úvahy „off-label“ použitie, ktoré môže viesť k vážnym a potenciálne smrteľným prípadom, výbor PRAC považuje za potrebné informovať o riziku vzniku pľúcneho edému u tehotných žien a o rizikových faktoroch prostredníctvom informácie o lieku.

Vzhľadom na údaje uvedené v posudzovaných správach PSUR výbor PRAC považoval zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich nifedipín za opodstatnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre nifedipín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) nifedipín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce nifedipín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

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

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6

Má sa pridať nasledovné upozornenie:

Pozoroval sa vznik akútneho pľúcneho edému v prípadoch, ak boli blokátory kalciových kanálov, medzi inými aj nifedipín, použité počas tehotenstva (pozri časť 4.8) ako tokolytiká, a to najmä pri viacplodovom tehotenstve (dvojčatá alebo viac plodov), pri intravenóznom podaní a/alebo súbežnom užívaní s agonistami beta-2 receptorov.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína“ sa má pridať nasledujúca nežiaduca reakcia s frekvenciou výskytu „neznáme“:

Pľúcny edém*

*** hlásili sa prípady pri tokolytickom použití počas tehotenstva (pozri časť 4.6)**

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4

Má sa pridať nasledujúca nežiaduca reakcia s frekvenciou výskytu „neznáme“:

Dýchavičnosť

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v apríli 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. jún 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. august 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 nifedipin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V tem PSUR-u so pregledali poročila o pojavu pljučnega edema, kadar se je zdravilo uporabljalo za neodobreno indikacijo – tokolizo. Pri pregledu podatkovnih baz originatorja o varnosti zdravila, so našli skupno 40 poročil o pljučnem edemu, ki je bil povezan z uporabo nifedipina samega ali pri sočasni uporabi z drugimi tokolitičnimi sredstvi in sicer v primerih, ko je bolnicam grozil prezgodnji porod. Od 40 poročil se je akutni pljučni edem pojavil v tridesetih (30) primerih (75 %) in sicer pri bolnicah, ki so sočasno prejele več zdravil ali so prejele zdravila za tokolizo sekvenčno. Pregled teh poročil kaže, da so dejavniki tveganja za pljučni edem lahko večplodne nosečnosti (dvojčki ali več otrok), sočasna uporaba beta-2 agonistov, intravenska uporaba. V Cochranovem pregledu (2014) so prav tako poročali o pojavu pljučnega edema pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je nifedipin. Ta indikacija ni odobrena za zaviralce kalcijevih kanalčkov, kot je nifedipin, vendar glede na to, da se uporablja za neodobreno indikacijo in ker to lahko privede do resnih in potencialno smrtnih dogodkov, je PRAC mnenja, da je primerno, da se tveganje za pljučni edem pri nosečnicah in dejavniki tveganja navedejo v informacijah o zdravilu.

Zato, glede na podatke, predstavljene v pregledanih PSUR-ih, je PRAC mnenja, da so spremembe v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo nifedipin, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za nifedipin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) nifedipin, 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 dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo nifedipin, 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

- Poglavlje 4.6

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Kadar so zaviralce kalcijevih kanalčkov, med drugimi tudi nifedipin, uporabljali kot tokolitično sredstvo med nosečnostjo, so opažali akutni pljučni edem (glejte poglavje 4.8), predvsem v primerih večplodne nosečnosti (dvojčki ali več otrok), pri intravenski uporabi in/ali sočasni uporabi beta-2 agonistov.

- Poglavlje 4.8

Naslednje neželene učinke je treba dodati pod organski sistem – Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinuma z neznano pogostnostjo:

Pljučni edem*

*** o primerih pljučnega edema so poročali, kadar so nifedipin uporabljali kot tokolitično sredstvo med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6)**

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 4

Dodati je treba naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

Kratka sapa

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh aprila 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11/06/2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10/08/2016

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 nifedipin, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Tecken på lungödem som observerats i samband med off-label-användning vid tokolys har granskats i denna PSUR. Vid en sökning i säkerhetsdatabasen hos originalföretaget återfanns 40 rapporter om lungödem kopplade till nifedipin-användning, både vid singelbehandling och vid behandling tillsammans med andra tokolytika vid livmoderkontraktioner. Trettio (30) av de 40 rapporterna om lungödem (75 %) uppträdde hos patienter som hade fått flera andra läkemedel vid tokolys, samtidigt eller i följd. Vid en granskning av fallen visade det sig att riskfaktorerna för lungödem kan inkludera multipel graviditet (tvillingar eller fler), samtidig användning av beta-2-agonister och intravenös administrering. I en Cochrane-granskning (2014) rapporterades också förekomst av lungödem vid användning av kalciumantagonister, såsom nifedipin. Denna indikation är inte godkänd för kalciumantagonister, såsom nifedipin, men med hänsyn till off-label-användningen och då denna kan leda till allvarlig och potentiellt dödlig utgång, anser PRAC det relevantt att man i produktinformationen informerar om risken för lungödem hos gravida kvinnor samt om övriga riskfaktorer.

Mot bakgrund av de data som presenterats i de granskade säkerhetsuppdateringarna (PSUR), anser PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande nifedipin är berättigad.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för nifedipin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller nifedipin 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 nifedipin 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 4.6

Följande varning ska läggas till:

Akut lungödem har observerats när kalciumantagonister, bland annat nifedipin, har använts som tokolytika under graviditet (se avsnitt 4.8), särskilt i fall av multipel graviditet (tvillingar eller fler), tillsammans med intravenös dosering och/eller samtidig användning av beta-2-agonister.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till inom ”andningsvägar, bröstorg och mediastinum”, utan känd frekvens:

Lungödem*

***Fall har rapporterats vid användning som tokolytika under graviditet (se avsnitt 4.6)**

Bipacksedel

- Avsnitt 4

Följande biverkning ska läggas till, utan känd frekvens:

Andnöd

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	April 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11/06/2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10/08/2016