



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 October 2015
EMA/829503/2015
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: amitriptyline, perphenazine

Procedure no.: PSUSA/00000170/201501



Annex I

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

Scientific conclusions

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

Based on a statistically significant signal in EudraVigilance and further to the review of published literature in this PSUR interval, QT prolongation has been associated with the use of amitriptyline. Specifically during the current PSUR interval 105 new cases with electrocardiogram QT prolonged have been reported (238 in total). Due to its clinical significance, the PRAC was of the opinion that this safety concern was inadequately addressed in the product information. Therefore, the need for a warning highlighting that cases of QT interval prolongation and arrhythmia have been reported during the post-marketing period was agreed. In addition, caution is advised in patients with significant bradycardia or in patients with uncompensated heart failure. Moreover, the adverse reaction QT prolongation should be added to the product information with a frequency common.

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

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

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

On the basis of the scientific conclusions for amitriptyline/perphenazine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substances amitriptyline/perphenazine is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of product(s) in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing amitriptyline/perphenazine are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

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

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

Section 4.4

A warning should be added:

QT interval prolongation

Cases of QT interval prolongation and arrhythmia have been reported during the post-marketing period. Caution is advised in patients with significant bradycardia, in patients with uncompensated heart failure, or in patients concurrently taking QT-prolonging drugs. Electrolyte disturbances (hypokalaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia) are known to be conditions increasing the proarrhythmic risk.

• Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Investigations with a frequency common:

Electrocardiogram QT prolonged

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

The following wording should be added:

Section 2

A heart problem called “prolonged QT interval” (which is shown on your electrocardiogram, ECG) and heart rhythm disorders (rapid or irregular heart beat) have been reported with <product name>. Tell your doctor if you:

- **have slow heart rate,**
- **have or had a problem where your heart cannot pump the blood round your body as well as it should (a condition called heart failure),**
- **are taking any other medication that may cause heart problems, or**
- **have a problem that gives you a low level of potassium or magnesium, or a high level of potassium in your blood.**

Section 4

A heart problem called “prolonged QT interval” (which is shown on your electrocardiogram, ECG) (frequency common)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	October 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	05 December 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	03 February 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 амитриптилин/перфеназин научни заключения са, както следва:

Въз основа на статистически значим сигнал в EudraVigilance и допълнителен преглед на публикуваната литература в този интервал на ПАДБ, употребата на амитриптилин се свързва с удължаване на QT интервала. В частност, по време на текущия интервал на ПАДБ са докладвани 105 нови случая на удължаване на QT интервала в електрокардиограма (общо 238 случая). Поради неговата клинична значимост PRAC е на мнение, че този свързан с безопасността въпрос не е достатъчно добре отразен в продуктовата информация. Поради тази причина бе одобрена необходимостта от предупреждение, подчертаващо, че след пускането на пазара са докладвани случаи на удължаване на QT интервала и аритмия. В допълнение към това се препоръчва внимание при пациенти със значителна брадикардия или при пациенти с некомпенсирана сърдечна недостатъчност. Освен това нежеланата реакция удължаване на QT интервала трябва да се добави в продуктовата информация с категория на честота „честа“.

Следователно, предвид наличните данни за амитриптилин/перфеназин, PRAC смята, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи амитриптилин/перфеназин, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за амитриптилин/перфеназин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активните вещества амитриптилин/перфеназин, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи амитриптилин/перфеназин, 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

Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждението:

Удължаване на QT интервала

След пускането на пазара са докладвани случаи на удължаване на QT интервала и аритмия. Препоръчва се внимание при пациенти със значителна брадикардия, при пациенти с некомпенсирана сърдечна недостатъчност или при пациенти, приемащи едновременно лекарства за удължаване на QT интервала. Електролитните нарушения (хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия) са известни условия, увеличаващи проаритмичния риск.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва бъде добавена към системно-органния клас „Изследвания“ с категория на честота „честа“:

Удължаване на QT интервала в електрокардиограма

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

Следната формулировка трябва да бъде добавена:

Точка 2

Сърдечен проблем, наречен „удължаване на QT интервала“ (който се вижда на Вашата електрокардиограма, ЕКГ), и нарушения на сърдечния ритъм (бърз или неравномерен сърдечен пулс) са докладвани при <име на продукта>. Кажете на Вашия лекар, ако:

- **имате бавен сърдечен ритъм,**
- **имате или сте имали проблем, при който Вашето сърце не може да помпа кръвта в тялото Ви така добре, както би трябвало (състояние, наречено сърдечна недостатъчност),**
- **приемате някакво друго лекарство, което може да причини сърдечни проблеми, или**
- **имате проблем, който води до ниско ниво на калий или магнезий, или високо ниво на калий в кръвта.**

Точка 4

Сърдечен проблем, наречен „удължаване на QT интервала“ (който се вижда на Вашата електрокардиограма, ЕКГ) (с категория на честота „честа“)

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	октомври 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	05/12/2015
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	03/02/2016

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) amitriptylinu/perfenazinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě statisticky významného signálu v databázi EudraVigilance a dále na základě vyhodnocení literatury publikované během hodnoceného intervalu s užíváním amitriptylinu souvisí riziko prodloužení QT intervalu. Konkrétně bylo během sledovaného období hlášeno 105 nových případů prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (celkem 238 případů). Vzhledem k této klinické významnosti dospěl výbor PRAC ke stanovisku, že tomuto bezpečnostnímu riziku nebyla věnována dostatečná pozornost v údajích o přípravku. Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto o nutnosti upozornit na případy prodloužení QT intervalu a arytmie hlášené během období po uvedení přípravku na trh. Kromě toho je třeba doporučit opatrnost u pacientů s významnou bradykardií nebo u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním. Dále musí být nežádoucí účinek prodloužení QT intervalu doplněn do údajů o přípravku s frekvencí časté.

S ohledem na dostupné údaje týkající se amitriptylinu/perfenazinu výbor PRAC rozhodl, že jsou nezbytné změny v údajích o léčivých přípravcích s obsahem amitriptylinu/perfenazinu.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se amitriptylinu/perfenazinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivé látky amitriptylin/perfenazin je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky schválené na národní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba vložit upozornění:

Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a arytmie. Je třeba postupovat opatrně u pacientů se signifikantní bradykardií, u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním nebo u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodlužují QT interval. Poruchy elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyperkalémie, hypomagnezémie) jsou poruchy, o kterých je známo, že zvyšují riziko vzniku arytmie.

- Bod 4.8

Níže uvedený nežádoucí účinek je nutno uvést ve třídě orgánových systémů (SOC) Vyšetření s frekvencí časté:

Prodloužení QT intervalu

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

Je třeba doplnit následující text:

Bod 2

V souvislosti s přípravkem <název přípravku> byla hlášena srdeční porucha zvaná „prodloužení QT intervalu“ (která je patrná na elektrokardiogramu neboli EKG) a poruchy srdečního rytmu (zrychlená nebo nepravidelná činnost srdce). Informujte svého lékaře, pokud:

- **máte zpomalenou tepovou frekvenci,**
- **máte nebo jste měl(a) poruchu, při níž srdce není schopné účinně čerpat krev do celého těla (stav označovaný jako srdeční selhání),**
- **užíváte jakékoli jiné léky, které mohou způsobit problémy se srdcem, nebo**
- **máte potíže, které způsobují nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku nebo vysokou hladinu draslíku v krvi.**

Bod 4

Srdeční porucha označovaná jako „prodloužení QT intervalu“ (která je patrná na elektrokardiogramu neboli EKG) (frekvence: časté)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	05/12/2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	03/02/2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om de periodiske opdaterede sikkerhedsrapporter (PSUR) for amitriptylin/perphenazin er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af et statistisk signifikant signal i EudraVigilance og under henvisning til revurderingen af publiceret litteratur i dette PSUR-interval, er QT-forlængelse blevet forbundet med brugen af amitriptylin. Specifikt er der i løbet af det aktuelle PSUR-interval indberettet 105 nye tilfælde med forlængelse af det elektrokardiografiske QT-interval (i alt 238). På grund af den kliniske betydning af dette sikkerhedsspørgsmål anså PRAC, at problemstillingen var omtalt i utilstrækkeligt omfang i produktinformationen. Der var derfor enighed om behovet for en advarsel, som fremhæver, at der er indberettet tilfælde af forlængelse af QT-intervallet og arytmi i perioden efter markedsføringen. Endvidere anbefales det at udvise forsigtighed hos patienter med væsentlig bradykardi og hos patienter med ukompenseret hjertesvigt. Desuden skal bivirkningen QT-forlængelse tilføjes til produktinformationen med hyppigheden almindelig.

Ud fra de foreliggende oplysninger om amitriptylin/perphenazin fandt PRAC derfor, at der var grundlag for at indføre ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder amitriptylin/perphenazin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

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

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for lægemidlet/-midlerne, der er omfattet af denne PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende amitriptylin/perphenazin på nuværende tidspunkt er godkendt i EU eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

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

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet

Punkt 4.4

Der skal tilføjes en advarsel:

Forlængelse af QT-intervallet

Tilfælde af forlængelse af QT-intervallet og arytmi er blevet indberettet i perioden efter markedsføringen. Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter med væsentlig bradykardi, hos patienter med ukompenseret hjertesvigt og hos patienter, der samtidigt tager QT-forlængende medicin. Det er kendt, at elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesæmi) er tilstande, der øger den proarytmiske risiko.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklasse (SOC) undersøgelser med hyppigheden almindelig:

Forlænget elektrokardiogram-QT

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

Følgende tekst skal tilføjes:

Punkt 2

Der er meldt om et hjerteproblem kaldet "forlænget QT-interval" (som ses på dit elektrokardiogram, EKG) og forstyrrelser af hjerterytmen (hurtig eller uregelmæssig hjerterytme) med <produktnavn>. Fortæl lægen det, hvis du:

- **har langsom hjerterytme,**
- **har eller har haft et problem, hvor hjertet ikke kan pumpe blodet så godt rundt i kroppen, som det burde (en tilstand kaldet hjertesvigt),**
- **tager anden medicin, der kan forårsage hjerteproblemer, eller**
- **har et problem, der giver dig et lavt niveau af kalium eller magnesium eller et højt niveau af kalium i blodet.**

Punkt 4

Et hjerteproblem kaldet "forlænget QT-interval" (som ses på dit elektrokardiogram, EKG) (hyppighed almindelig)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne anbefaling

Tidsplan for implementering af denne aftale

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde oktober 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. december 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning)	3. februar 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Basierend auf statistisch signifikanten Signalen in EudraVigilance und nach einer Durchsicht der Fachliteratur in diesem PSUR-Intervall wurde eine QT-Verlängerung mit der Anwendung von Amitriptylin in Verbindung gebracht. Insbesondere in dem aktuellen PSUR-Intervall gab es 105 neue Fälle (insgesamt 238) mit einer QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. Aufgrund der klinischen Signifikanz war der PRAC der Ansicht, dass diese Sicherheitsbedenken in der Produktinformation nicht angemessen dargestellt sind. Daher wurde vereinbart, dass die Notwendigkeit für einen Warnhinweis besteht, der auf die Meldung von Fällen einer Verlängerung des QT-Intervalls und von Arrhythmien in dem Zeitraum nach der Marktzulassung hinweist. Des Weiteren ist bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder dekompensierter Herzinsuffizienz Vorsicht geboten. Darüber hinaus ist die Nebenwirkung „QT-Verlängerung“ mit der Häufigkeitsangabe „Häufig“ der Produktinformation hinzuzufügen.

Daher ist der PRAC angesichts der verfügbaren Daten hinsichtlich Amitriptylin/Perphenazin der Ansicht, dass für Arzneimittel, die Amitriptylin/Perphenazin enthalten, Änderungen der Produktinformation gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amitriptylin/Perphenazin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die die Wirkstoffe Amitriptylin/Perphenazin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh vertritt die Position, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Amitriptylin/Perphenazin 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 Produktinformationen des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist zu unterstreichen und in fett, zu streichender Text ~~durchstreichen~~)

Abschnitt 4.4

Es ist ein Warnhinweis hinzuzufügen:

Verlängerung des QT-Intervalls

Im Zeitraum nach der Marktzulassung wurde von Fällen einer Verlängerung des QT-Intervalls sowie von Arrhythmien berichtet. Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie, bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder bei Patienten, die begleitend Medikamente erhalten, die das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten. Störungen im Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) sind Erkrankungen, die bekannt dafür sind, dass sie das proarrhythmische Risiko erhöhen.

• Abschnitt 4.8

Die nachfolgende Nebenwirkung ist unter der entsprechende Systemorganklasse mit der Häufigkeit „Häufig“ hinzuzufügen.

QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist zu unterstreichen und in fett, zu streichender Text ~~durchstreichen~~)

Abschnitt 2

In Verbindung mit <Name des Produkts> wurde von einer Herzerkrankung mit der Bezeichnung „Verlängertes QT-Intervall“ (welche sich im Elektrokardiogramm [EKG] zeigt) sowie von Herzrhythmusstörungen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) berichtet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie:

- eine langsame Herzfrequenz haben;
- ein Problem haben oder hatten, bei dem Ihr Herz das Blut nicht mehr so gut durch den Körper pumpen kann wie es sollte (eine Erkrankung namens Herzinsuffizienz);
- andere Medikamente einnehmen bzw. anwenden, die Herzprobleme verursachen können, oder
- ein Problem haben, das bei Ihnen zu einem geringen Kalium- oder Magnesiumspiegel oder einem hohen Kaliumspiegel im Blut führt.

Abschnitt 4

Eine Herzerkrankung mit der Bezeichnung „Verlängertes QT-Intervall“ (die sich im Elektrokardiogramm [EKG] zeigt) (Häufigkeit - häufig)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	05. Dezember 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	03. Februar 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (PSUR) για τις ουσίες αμιτριπτυλίνη/περφαιναζίνη, τα επιστημονικά συμπεράσματα είναι τα εξής:

Με βάση μια στατιστικά σημαντική ένδειξη στη βάση δεδομένων EudraVigilance και κατόπιν της αναθεώρησης της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σε αυτό το διάστημα PSUR, η παράταση του QT συσχετίστηκε με τη χρήση αμιτριπτυλίνης. Συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια του τρέχοντος διαστήματος PSUR, αναφέρθηκαν 105 νέες περιπτώσεις με παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (238 στο σύνολο). Λόγω της κλινικής σημασίας του, η PRAC επισήμανε ότι αυτό το θέμα ασφάλειας είχε ανεπαρκώς διατυπωθεί στις πληροφορίες του προϊόντος. Ως εκ τούτου, συμφωνήθηκε η ανάγκη διατύπωσης προειδοποίησης που να υπογραμμίζει ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παρατεταμένου διαστήματος QT και αρρυθμίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Επιπροσθέτως, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία ή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η ανεπιθύμητη ενέργεια παράτασης του διαστήματος QT πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες του προϊόντος με συχνή συχνότητα.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την αμιτριπτυλίνη/περφαιναζίνη, η PRAC έκρινε ότι δικαιολογείται η αλλαγή των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμιτριπτυλίνη/περφαιναζίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα της PRAC.

Λόγοι που συνιστούν την τροποποίηση των όρων των Αδειών Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά συμπεράσματα για τις δραστικές ουσίες αμιτριπτυλίνη/περφαιναζίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τις δραστικές ουσίες αμιτριπτυλίνη/περφαιναζίνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της συγκεκριμένης αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμιτριπτυλίνη/περφαιναζίνη διαθέτουν επί του παρόντος άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή μελλοντικά θα υπόκεινται σε διαδικασίες έγκρισης στην ΕΕ, η CMDh συνιστά να τροποποιηθούν και οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εθνικά εγκεκριμένων
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί η προειδοποίηση:

Παράταση διαστήματος QT

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκαν περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και αρρυθμίας. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία, σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ή σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Είναι γνωστό ότι ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία) αυξάνουν τον κίνδυνο προαρρυθμίας.

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία Έρευνες SOC θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνή συχνότητα:

Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

Θα πρέπει να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο:

Παράγραφος 2

Ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παρατεταμένο διάστημα QT» (που παρουσιάζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημά σας, ΗΚΓ) και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός) έχουν αναφερθεί με το <όνομα προϊόντος>. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν:

- **έχετε αργό καρδιακό ρυθμό,**
- **έχετε ή είχατε πρόβλημα όπου η καρδιά σας δεν μπορεί να αντλήσει το αίμα στο σώμα σας όσο καλά θα έπρεπε (κατάσταση που ονομάζεται καρδιακή ανεπάρκεια),**
- **παίρνετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην καρδιά, ή**
- **έχετε πρόβλημα που σας προκαλεί χαμηλό επίπεδο καλίου ή μαγνησίου, ή υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα σας.**

Παράγραφος 4

Καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παρατεταμένο διάστημα QT» (που παρουσιάζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημά σας, ΗΚΓ) (συχνή συχνότητα)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση της CMDh τον Οκτώβριο 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	05 Δεκεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	03 Φεβρουαρίου 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 amitriptilina/perfenazina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Basándose en una señal estadísticamente significativa de EudraVigilance y después de revisar la bibliografía publicada durante el periodo de este IP, el uso de amitriptilina se ha asociado a prolongación del intervalo QT. Concretamente, durante el actual periodo de IP, se han notificado 105 casos nuevos de prolongación de QT en electrocardiograma (238 en total). Debido a su significación clínica, el PRAC dictaminó que este problema de seguridad no estaba adecuadamente descrito en la Ficha Técnica del medicamento. Por tanto, se acordó la necesidad de incluir una advertencia en la que se indique que se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia durante el periodo post- comercialización. Además, se recomienda precaución en aquellos pacientes con bradicardia significativa o pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. También se debe añadir donde sea necesario la reacción adversa «prolongación del intervalo QT» a la Ficha Técnica, con una frecuencia de «frecuente».

Por tanto, considerando los datos disponibles relativos a amitriptilina/perfenazina, el PRAC consideró que las modificaciones de la ficha Técnica de los medicamentos que contienen amitriptilina/perfenazina estaban justificadas.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para amitriptilina/perfenazina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen los principios activos amitriptilina/perfenazina es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IP. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen amitriptilina/perfenazina 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 los medicamento(s)
autorizados por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia:

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia durante el periodo post-comercialización. Se aconseja precaución en pacientes con bradicardia significativa, en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada o en pacientes que estén tomando fármacos que prolongan el intervalo QT. Se conoce que las alteraciones de electrolitos (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) son trastornos que aumentan el riesgo proarrítmico.

Sección 4.8

La siguiente reacción adversa se debe añadir al órgano y sistema "Exploraciones complementarias" con una frecuencia de «frecuente»:

Prolongación del intervalo QT en electrocardiograma

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del prospecto

Se debe añadir el siguiente texto:

Sección 2

Se ha notificado un problema cardíaco denominado «prolongación del intervalo QT» (que aparece en el electrocardiograma, ECG) y una alteración del ritmo cardíaco (latido rápido o irregular) como consecuencia del uso de <denominación del medicamento>. Informe a su médico si:

- **su frecuencia cardíaca es lenta,**
- **tiene o ha tenido una afección que hace que su corazón no sea capaz de bombear la sangre por todo su cuerpo como debería (un trastorno conocido como insuficiencia cardíaca),**
- **está tomando otros medicamentos que puedan causar problemas cardíacos, o**
- **tiene una afección que le provoca un nivel bajo de potasio o magnesio o un nivel alto de potasio en sangre.**

Sección 4

Problema cardíaco denominado "prolongación del intervalo QT" (que aparece en el electrocardiograma, ECG) (frecuente)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en Octubre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	05/12/2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	03/02/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet amitriptülliini/perfenasiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Tulenevalt statistiliselt olulisest ohusignaalist Eudravigilance'i andmebaasis ja käesoleva perioodilise ohutusaruande perioodil avaldatud kirjanduse ülevaadest, seostatakse amitriptülliini kasutamisega QT-intervalli pikenemist. Käesoleva perioodilise ohutusaruande perioodil teatati nimelt 105 uuest QT-intervalli pikenemise juhust EKG-l (kokku 238 juhtu). Tulenevalt selle kõrvaltoime kliinilisest tähtsusest leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et see ohutust puudutav info oli ravimiteabes ebapiisavalt käsitletud ning et ravimiteabesse tuleb lisada hoiatus, juhtimaks tähelepanu, et turuletuleku järgselt on selle ravimi kasutamise korral teatatud QT-intervalli pikenemisest ja arütmias. Lisaks tuleb olla ettevaatlik tõsise bradükardiaga või kompenseerimata südamepuudulikkusega patsientide puhul. Samuti tuleb ravimiteabesse lisada kõrvaltoimena QT-intervalli pikenemine esinemissagedusega „sage“.

Seega, võttes arvesse olemasolevaid andmeid amitriptülliini/perfenasiini kohta leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et amitriptülliini/perfenasiini sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise soovitusel alused

Amitriptülliini/perfenasiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeaineid amitriptülliin/perfenasiin sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

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

II lisa

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

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

Lõik 4.4

Tuleb lisada hoiatus:

QT-intervalli pikenemine

Ravimi turustamisjärgsel perioodil on teatatud QT-intervalli pikenemise ja arütmia juhtumitest. Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on tõsine bradükardia või kompenseerimata südamepuudulikkus või kes kasutavad samaaegselt QT-intervalli pikendavaid ravimeid. Proarütmia riski suurendavad teadaolevalt elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüperkaleemia, hüpomagneesemia).

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi Uuringud alla lisada järgmine kõrvaltoime, mille esinemissagedus on sage:

QT-intervalli pikenemine EKG-l

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Tuleb lisada järgmine tekst:

Lõik 2

<Ravimipreparaadi nimetus> kasutamisel on teatatud südamehäirest QT-intervalli pikenemine (mida näitab elektrokardiogramm, EKG) ja südame rütmihäiretest (kiire või ebaregulaarne südame löögisagedus). Öelge oma arstile, kui:

- **teil on aeglane südame löögisagedus;**
- **teil on esinenud häiret, mille puhul süda ei suutnud piisavalt kehas verd pumbata (seisund, mida nimetatakse südamepuudulikkuseks);**
- **te võtate ka muid ravimeid, mis võivad põhjustada südamehäireid või**
- **kui teil on seisund, mille tõttu on teie veres kaaliumi- või magneesiumisisaldust madal või kaaliumisisaldus kõrge.**

Lõik 4

Südamehäire QT-intervalli pikenemine (mida näitab elektrokardiogramm, EKG)

(esinemissagedus sage)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015.a. oktoobri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	5. detsember 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	3. veebruar 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amitriptyliiniä/perfenatsiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR) tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

EudraVigilance-järjestelmän tilastollisesti merkitsevään signaaliin perustuen sekä tämän PSUR-katsausvälin aikana julkaistun kirjallisuuden arvioinnin perusteella amitriptyliinin käyttöön on liittynyt QT-ajan pidentymistä. Tuoreimman PSUR-katsausvälin aikana on ilmoitettu 105 uutta tapausta, joissa sydänsähkökäyrän QT-aika on ollut pidentynyt (tapauksia yhteensä 238). Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean mielestä tätä turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta on käsitelty puutteellisesti valmistetiedoissa sen kliinisen merkittävyyden huomioiden. Siksi todettiin olevan tarpeen lisätä varoitus, jossa korostetaan, että QT-ajan pidentymis- ja rytmihäiriötapauksista on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeisenä aikana. Lisäksi varovaisuuden noudattaminen on tarpeen niiden potilaiden kohdalla, joilla on merkittävää bradykardiaa tai kompensoitumatonta sydämen vajaatoimintaa. QT-ajan pidentyminen on myös syytä lisätä haittavaikutukseksi valmistetietoihin ja sen esiintymistiheydeksi yleinen.

QT-aikaa koskevien saatavilla olevien tietojen perusteella Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoi siten, että sekä amitriptyliiniä että perfenatsiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehtävät muutokset ovat tarpeen.

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

Myyntilupaehdojen muuttamista puoltavat perusteet

Amitriptyliiniä/perfenatsiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amitriptyliiniä/perfenatsiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuisa, 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 amitriptyliiniä/perfenatsiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

**Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat
muutokset**

Valmisteyhteenvedon asiaa koskevien osien muutokset

Kohta 4.4

Varoitus on lisättävä:

QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymis- ja rytmihäiriötapauksia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeisenä aikana. Varovaisuuden noudattaminen on tarpeen niiden potilaiden kohdalla, joilla on merkittävä bradykardia, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai jotka käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Elektrolyyttihäiriöiden (hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia) tiedetään lisäävän rytmihäiriöiden riskiä.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan (SOC) Tutkimukset ja sen esiintymistiheydeksi yleinen.

Pidentynyt QT-aika EKG:ssa

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Seuraava teksti on lisättävä:

Kohta 2

"Pidentyneeksi QT-ajaksi" kutsutusta sydänongelmasta (joka näkyy sydänsähkökäyrässä, EKG:ssä) ja sydämen rytmihäiriöistä (nopea tai epäsäännöllinen syke) on ilmoitettu <valmisteen nimi> käytön yhteydessä. Kerro lääkärille, jos

- sinulla on hidas sydämen syke,
- sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoiminta, jolloin sydän ei pumpkaa verta kehoon niin hyvin kuin pitäisi),
- käytät muita lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa sydänongelmia, tai
- jos sinulla on terveysongelma, jonka myötä sinulla on matala veren kalium- tai magnesiumpitoisuus tai korkea kaliumpitoisuus.

Kohta 4

"Pidentyneeksi QT-ajaksi" kutsuttu sydänongelma (joka näkyy sydänsähkökäyrässä, EKG:ssä) (esiintymistiheys yleinen)

LIITE III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuussa 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	05.12.2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	03.02.2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

D'après le compte rendu d'évaluation des PSUR par le PRAC concernant l'amitriptyline/perphénazine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

EudraVigilance ayant détecté un signal statistiquement important et suite à la révision des documents publiés au cours de la période couverte par le présent PSUR, l'allongement de l'intervalle QT a été associé à l'utilisation de l'amitriptyline. Sur la période couverte notamment par le présent PSUR, 105 nouveaux cas présentant un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (238 au total) ont été signalés. Le PRAC a estimé que, au vu de son importance clinique, ce problème de sécurité n'était pas abordé de manière adéquate dans la notice. Il a donc été décidé que l'ajout d'un avertissement concernant les cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie durant la période de post-AMM serait nécessaire. De plus, il est conseillé d'user de prudence avec les patients présentant une bradycardie importante ou avec les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée. Le fait que des réactions indésirables à l'allongement de l'intervalle QT se produisent fréquemment doit être également ajouté dans la notice.

Ainsi, au vu des données disponibles concernant l'amitriptyline/perphénazine, le PRAC a estimé que les modifications de la notice des médicaments contenant de l'amitriptyline/perphénazine étaient justifiées.

Le CMDh valide les conclusions scientifiques apportées par la PRAC.

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

D'après les conclusions scientifiques pour l'amitriptyline/perphénazine, le CMDh a estimé que le rapport bénéfice-risques des médicaments contenant les principes actifs amitriptyline/perphénazine était positif, sous réserve que les modifications demandées figurent dans la notice.

Le CMDh a décidé que les termes de l'autorisation de mise sur le marché pour des médicaments entrant dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR devaient être modifiés. Étant donné que d'autres médicaments contenant de l'amitriptyline/perphénazine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont engagés dans des procédures pour une prochaine autorisation de mise sur le marché, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

Modifications de la notice des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché nationale

Modifications à inclure dans les paragraphes correspondants du résumé des caractéristiques du produit.

Paragraphe 4.4

Un avertissement doit être ajouté :

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ont été signalés durant la période post-AMM. Il est conseillé d'user de prudence avec les patients présentant une bradycardie importante, les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée ou les patients prenant également des médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT. Des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) sont connus pour augmenter les risques de pro-arythmie.

- Paragraphe 4.8

La réaction indésirable suivante peut être ajoutée comme réaction fréquente sous le CSO

Investigations :

Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme

Modifications à inclure dans les paragraphes correspondants de la notice

Les formules suivantes doivent être ajoutées :

Paragraphe 2

Un problème cardiaque connu sous le nom d'« allongement de l'intervalle QT » (visible sur votre électrocardiogramme/ECG) et des troubles du rythme cardiaque (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ont été signalés avec <nom du produit>. Consultez votre médecin si :

- **votre rythme cardiaque est lent,**
- **votre cœur ne pompe ou ne pompait pas correctement le sang de votre corps (trouble connu sous le nom d'insuffisance cardiaque),**
- **vous prenez d'autres médicaments pouvant provoquer des problèmes cardiaques, ou**
- **si vous souffrez d'un trouble entraînant un faible taux de potassium ou de magnésium ou un taux élevé de potassium dans le sang.**

Paragraphe 4

Un problème cardiaque connu sous le nom d'« allongement de l'intervalle QT » (visible sur votre électrocardiogramme/ECG) (fréquent)

Annexe III

Programme pour la mise en application de cette décision

Programme pour la mise en application de cet accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Octobre 2015 : réunion du CMDh
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes de cet accord :	5 décembre 2015
Mise en application de l'accord par les États-membres (dépôt des modifications par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	3 février 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Na temelju statistički značajnog signala u EudraVigilance bazi te pregledom objavljene literature unutar razdoblja ovog PSUR-a, produljenje QT intervala povezano se s primjenom amitriptilina. Posebno tijekom razdoblja tekućeg PSUR-a, prijavljeno je 105 novih slučajeva s produljenim QT intervalom na elektrokardiogramu (ukupno 238). Zbog njegove kliničke značajnosti, PRAC smatra da ovo sigurnosno pitanje nije odgovarajuće obrađeno u informacijama o lijeku. Stoga je dogovoreno navođenje upozorenja koje će naglasiti da su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi produljenja QT intervala i aritmije. Također, preporučuje se oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom ili u bolesnika s nekompenziranim zatajenjem srca. Štoviše, u informacije o lijeku potrebno je dodati nuspojavu produljenja QT intervala s čestom učestalošću.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka o produljenju QT intervala, PRAC je smatrao da su promjene informacija o lijeku lijekova koji sadrže amitriptilin, perfenazin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za amitriptilin, perfenazin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatne tvari amitriptilin, perfenazin povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže amitriptilin, perfenazin.

Dodatak II

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

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~precrtan~~)

Dio 4.4

Potrebno je dodati upozorenje:

Produljenje QT intervala

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i aritmije. Savjetuje se oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom, u bolesnika s nekompenziranim zatajenjem srca ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval. Poznato je da su poremećaji elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezija) stanja u kojima je povećan rizik od aritmiju.

- Dio 4.8

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu unutar klasifikacije organskih sustava pod Pretrage s čestom učestalošću:

Produljeni QT interval na elektrokardiogramu

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

Dio 2

Uz <naziv lijeka> prijavljen je poremećaj srca nazvan „produljeni QT interval“ (koji je vidljiv na Vašem elektrokardiogramu, EKG-u) i poremećaji srčanog ritma (ubrzani ili nepravilni otkucaji srca). Obavijestite svog liječnika ako:

- **imate spore otkucaje srca,**
- **imate ili ste imali problem da Vaše srce ne može pumpati krv kroz tijelo kao što bi trebalo (stanje koje se naziva zatajenje srca),**
- **uzimate bilo koji drugi lijek koji može izazvati probleme sa srcem, ili**
- **imate problem zbog kojeg imate niske razine kalija ili magnezija, ili visoke razine kalija u krvi.**

Dio 4

Poremećaj srca nazvan „produljeni QT interval“ (koji je vidljiv na Vašem elektrokardiogramu, EKG-u) (česta učestalost)

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u listopadu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. prosinca 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	3. veljače 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) az amitriptyline/perphenazine-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az EudraVigilance rendszerben megtalálható statisztikailag szignifikáns mennyiségű jelzés alapján és a jelen PSUR időszak alatt közzétett irodalmi adatok alapján az amitriptyline használata összefüggésbe hozható a QT szakasz megnyúlásával. Kizárólag ezen PSUR jelentéstételi időszak alatt 105 új, a QT szakasz megnyúlását mutató elektrokardiogrammal ellátott esettanulmányt jelentettek (összesen 238-at). Ezen megfigyelések klinikai jelentősége miatt a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottság (PRAC) úgy ítéli meg, hogy ez a biztonsági megfontolás a termék kísérőirataiban nem megfelelően jelenik meg. Ezért egyetértettek abban, hogy egy figyelmeztetés közzététele szükséges, mely felhívja a figyelmet a fogalomba hozatalt követően egyes esetekben a QT szakasz megnyúlását és aritmiákat figyeltek meg. Továbbá körültekintő alkalmazás ajánlott jelentős bradikardiával vagy dekompenzált szívelégtelenséggel rendelkező betegeknél. Ezen felül az alkalmazási előírásban a QT szakasz megnyúlását „gyakori” gyakorisági besorolással nemkívánatos hatásként fel kell tüntetni.

Ennek alapján, az amitriptyline/perphenazine-ra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok ismeretében a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottság (PRAC) úgy ítéli meg, hogy az amitriptyline/perphenazine-t tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az amitriptyline/perphenazine-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amitriptyline/perphenazine hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

4.4. pont

Hozzá kell adni egy figyelmeztetést a következők szerint:

QT szakasz megnyúlása

A forgalomba hozatalt követően QT szakasz megnyúlásával és aritmiával járó esetekről számoltak be. Körültekintő alkalmazás ajánlott jelentős bradikardiával vagy dekompenzált szívelégtelenséggel rendelkező, valamint a QT szakasz megnyúlását előidéző gyógyszereket egyidejűleg szedő betegeknél. Az elektrolit háztartás zavarai (hipokalémia, hiperkalémia, hipomagnezémia) ismerten növelik az aritmiák kockázatát.

• 4.8. pont

Az alábbi nemkívánatos eseményeket kell feltüntetni a szervrendszerek szerinti vizsgálatoknál „gyakori” gyakorisági besorolás szerint:

Elektrokardiogramon QT szakasz megnyúlt

A betegtájékoztató vonatkozó pontjainak módosításai a következők:

Hozzá kell adni a következőket:

2. pont

Beszámoltak „QT szakasz megnyúlása” nevű szívbetegségről (amelyet elektrokardiogram [EKG] segítségével lehet kimutatni) és szívritmus rendellenességről (gyors vagy rendszertelen szívverés) a <termék neve> készítménnyel kapcsolatban. Értse orvost amennyiben:

- **szívritmusa lassú,**
- **jelenleg vagy a múltban a szíve nem megfelelően juttatta el a vért a szervezetébe (szívelégtelenség nevű betegség),**
- **ha olyan gyógyszert szed, amelyik szívproblémákat okozhat, vagy**
- **ha olyan betegségben szenved, mely alacsony kálium, magnézium, vagy magas káliumszintet okoz a szervezetében.**

4. pont

„QT szakasz megnyúlása” nevű szívbetegség (melyet az elektrokardiogram [EKG] segítségével lehet kimutatni) (gyakoriság: gyakori)

III. melléklet

A jelen állásfoglalásban foglaltak végrehajtásának ütemezése

Az egyezményben foglaltak végrehajtásának időrendje

A CMDh-megállapodás elfogadása:	2015 októberi CMDh-ülés
A megállapodás mellékleteiről készült fordítások eljuttatása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. december 05.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. február 03.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum
markaðsleyfis**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir amitriptylín/perphenazín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Á grundvelli tölfraðilega marktækra tilkynninga í EudraVigilance gagnagrunninn og í framhaldi endurskoðunar á útgefnu efni á þessu PSUR tímabili, hefur lenging QT-bils verið talin tengjast notkun amitriptylín. Einkum á núgildandi PSUR tímabili hefur verið tilkynnt um 105 ný tilvik um lengingu QT-bils samkvæmt hjartalínuriti (238 alls). Vegna þess hve þetta öryggisatriði er klínískt mikilvægt, taldi PRAC að það væri ekki nægilega fjallað um það í upplýsingum um lyfið. Því var samþykkt að þörf væri á viðvörun um að tilkynnt hafi verið um tilvik um lengingu QT-bils og hjartsláttartruflanir eftir markaðssetningu. Auk þess er mælt með því að gæta varúðar hjá sjúklingum með umtalsverðan hægslátt eða hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða hjartabilun. Ennfremur skal bæta aukaverkuninni lenging QT-bils í upplýsingar um lyfið með tíðnina algengar.

Í ljósi tiltækra gagna um amitriptylín/perphenazín taldi PRAC því að rétt væri að gera breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda amitriptylín/perphenazín.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir amitriptylín/perphenazín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur amitriptylín/perphenazín, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfi(-um) lyfs(-ja) sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda amitriptylín/perphenazín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

VIÐAUKI II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.4

Bæta skal við viðvörðun:

Lenging QT-bils

Tilkynnt hefur verið um tilvik lengingar QT-bils og hjartsláttartruflanir eftir markaðssetningu. Mælt er með því að varúðar sé gætt hjá sjúklingum með hægslátt, hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða hjartabilun og hjá sjúklingum sem taka samtímis lyf sem lengja QT-bil. Þekkt er að ójafnvægi í rafvökva (kalíumbrestur, kalíumhækkun, magnesíumskortur í blóði) auka hættu á hjartsláttartruflunum.

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi algengri aukaverkun undir liðnum Rannsóknarniðurstöður:

Lenging QT-bils í hjartalínuriti

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í fylgiseðli

Bæta skal við eftirfarandi:

Kafli 2

Tilkynnt hefur verið um hjartakvilla sem kallast „lenging QT-bils“ (sem sést í hjartalínuritinu) og hjartsláttarkvilla (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) með <heiti lyfs>. Látið lækninn vita ef þú:

- **ert með hægán hjartslátt.**
- **ert með eða hefur verið með vandamál þar sem hjartað getur ekki dælt blóði um líkamann eins og það ætti að gera (ástand sem er kallað hjartabilun).**
- **tekur einhver önnur lyf sem gætu valdið hjartakvilla, eða**
- **ert með kvilla sem veldur því að þú ert með lækkað natríum eða magnesíum eða með hækkað natríum í blóðinu.**

Kafli 4

Hjartakvilli sem kallast „lenging QT-bils“ (sem sést í hjartalínuriti) (tíðni algengar)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	5. desember 2015.
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	3. febrúar 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

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

Sulla base di un segnale statisticamente significativo in EudraVigilance e della revisione della letteratura pubblicata in questo intervallo dello PSUR, il prolungamento dell'intervallo QT è stato associato all'uso di amitriptilina. In modo specifico, durante l'attuale intervallo dello PSUR, sono stati segnalati 105 nuovi casi di prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (238 complessivamente). A causa della significatività clinica di tale fatto, il PRAC ha ritenuto che questo problema di sicurezza sia stato trattato in modo inadeguato nelle informazioni sul prodotto. Pertanto, è stata convenuta la necessità di aggiungere un'avvertenza che evidenzia che sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia durante il periodo post-marketing. Inoltre, si raccomanda cautela nei pazienti con bradicardia significativa o con insufficienza cardiaca non compensata. È anche necessario aggiungere la reazione avversa "prolungamento dell'intervallo QT" alle informazioni sul prodotto con frequenza "comune".

Pertanto, alla luce dei dati disponibili sulla amitriptilina/perfenazina, il PRAC ha ritenuto adeguate le modifiche delle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti amitriptilina/perfenazina.

Il CMDh conviene con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su amitriptilina/perfenazina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente(i) i principi attivi amitriptilina/perfenazina sia favorevole purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

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

Allegato II

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

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

È necessario aggiungere un'avvertenza:

Prolungamento dell'intervallo QT

Nel periodo post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie. Si raccomanda prudenza nei pazienti con bradicardia significativa, insufficienza cardiaca non compensata o nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT. I disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesiemia) sono noti come condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

- Paragrafo 4.8

È necessario aggiungere la seguente reazione avversa nella classificazione per organi e sistemi "Esami diagnostici" con frequenza "comune".

Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

È necessario aggiungere la seguente dicitura:

Paragrafo 2

Sono stati segnalati un problema cardiaco, chiamato "prolungamento dell'intervallo QT" (che si vede nell'elettrocardiogramma, ECG) e disordini del ritmo cardiaco (battito cardiaco accelerato o irregolare) in relazione all'assunzione di <nome del prodotto>. Si rivolga al medico se:

- **ha la frequenza cardiaca rallentata,**
- **ha o ha avuto un problema in cui il suo cuore non è stato in grado di pompare come dovrebbe il sangue attraverso il suo organismo (una condizione chiamata insufficienza cardiaca),**
- **sta prendendo altri medicinali che possono causare problemi al cuore o**
- **ha un problema che causa un livello troppo basso di potassio o di magnesio o un livello troppo alto di potassio nel sangue**

Paragrafo 4

Un problema cardiaco chiamato "prolungamento dell'intervallo QT" (che si vede nell'elettrocardiogramma, ECG) (frequenza comune)

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	05 dicembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	03 febbraio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Remiantis statistiškai reikšmingu „EudraVigilance“ sistemoje gautu signalu ir papildomai paskaičius šiuo PASP laikotarpiu paskelbtą literatūrą, QT intervalo pailgėjimas buvo susietas su amitriptilino vartojimu. Konkrečiai šiuo PASP laikotarpiu buvo užfiksuoti 105 nauji elektrokardiogramų su pailgintu QT intervalu atvejai (iš viso 238 atvejai). Dėl jų klinikinio reikšmingumo PRAC laikosi nuomonės, kad šis nuogastavimas dėl saugumo nepakankamai nurodytas preparato informaciniuose dokumentuose. Todėl buvo sutarta, kad būtina pateikti įspėjimą, pabrėžiantį, kad laikotarpiu po pateikimo rinkai buvo gauta pranešimų apie QT intervalo pailgėjimo ir aritmijos atvejus. Be to, reikia rekomenduoti atsargiai vartoti vaisto žymią bradikardiją arba nekompensuotą širdies nepakankamumą turintiems pacientams. Taip pat QT intervalo pailgėjimą nurodanti nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į informaciją apie preparatą, priskiriant dažnumą „dažni“.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie QT intervalo pailgėjimą, PRAC nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amitriptilino ar perfenazino, informacinius dokumentus.

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

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

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl amitriptilino bei perfenazino, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos amitriptilino ar perfenazino, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kuris (-ie) 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 amitriptilino ar perfenazino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruotų vaistinių preparatų
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, o išbrauktas tekstas ~~pabrauktas~~)

4.4 skyrius

Turi būti įrašytas įspėjimas:

QT intervalo pailgėjimas

Laikotarpiu po vaisto pateikimo rinkai buvo gauta pranešimų apie QT intervalo pailgėjimo ir aritmijos atvejus. Rekomenduojama atsargiai vartoti žymią bradikardiją, nekompensuotą širdies nepakankamumą turintiems arba šiuo metu QT intervalą ilginančius vaistus vartojantiems pacientams. Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemiya) yra žinomos būklės, didinančios aritmijos pasireiškimo riziką.

4.8 skyrius

Į organų sistemų klasę (OSK) „Tyrimai“ turi būti įtraukta ši nepageidaujama reakcija, priskiriant dažnumą „dažni“:

QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, o išbrauktas tekstas ~~pabrauktas~~)

Turi būti įrašytas toks tekstas:

2 skyrius

Vartojant <preparato pavadinimas> buvo pranešta apie širdies sutrikimą, vadinama „pailgėjusiu QT intervalu“ (kuris matomas Jūsų elektrokardiogramoje, EKG), bei širdies ritmo sutrikimus (greita ar nereguliarių širdies plakimą). Pasakykite gydytojui, jeigu:

- **Jūsų širdies ritmas yra sulėtėjęs,**
- **turite ar anksčiau turėjote sutrikimą, dėl kurio širdis negali pumpuoti kraujo po Jūsų organizmą taip gerai, kaip turėtų (tai vadinama širdies nepakankamumu),**
- **vartojate bet kokius kitus vaistus, kurie gali sukelti širdies sutrikimą, arba**
- **turite negalavimą, dėl kurio Jūsų kraujyje yra sumažėjęs kalio ar magnio arba padidėjęs kalio kiekis.**

4 skyrius

Širdies sutrikimas, vadinamas „pailgėjusiu QT intervalu“ (kuris matomas Jūsų elektrokardiogramoje, EKG) (dažnumas – „dažni“).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015-12-05
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-02-03

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 periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ) amitriptilīnam/perfenazīnam, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz statistiski nozīmīgu signālu EudraVigilance sistēmā un publicēto materiālu izvērtējumu šajā PADZ periodā, amitriptilīna lietošana ir saistīta ar QT intervāla pagarināšanos. Kārtējā PADZ periodā ziņoti 105 jauni QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā gadījumi (kopā 238). Ņemot vērā tās klīnisko nozīmīgumu, PRAC uzskata, ka šai drošuma problēmai nebija pievērsta pietiekama uzmanība zāļu informācijā. Tāpēc tika panākta vienošanās, ka nepieciešams brīdinājums, kas uzsver, ka pēcreģistrācijas periodā ziņots par QT intervāla pagarināšanos un aritmiju. Turklāt pacientiem ar ievērojamu bradikardiju vai pacientiem ar nekompensētu sirds mazspēju ir ieteicams ievērot piesardzību. Vēl jo vairāk – zāļu informācija jāpapildina ar nevēlamo blakusparādību - QT intervāla pagarināšanās, norādot biežumu "bieži".

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par QT intervāla pagarināšanos, PRAC uzskata, ka izmaiņas to zāļu, kas satur amitriptilīnu/perfenazīnu, informācijā ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par amitriptilīnu/perfenazīnu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvās vielas amitriptilīnu/perfenazīnu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur amitriptilīnu/perfenazīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos

4.4. apakšpunkts

Papildināt ar brīdinājumu:

QT intervāla pagarināšanās

Pēcreģistrācijas periodā zinots par QT intervāla pagarināšanās un aritmijas gadījumiem. Pacienti ar ievērojamu bradikardiju, pacientiem ar nekompensētu sirds mazspēju vai pacientiem, kas vienlaicīgi lieto zāles, kuras pagarina QT intervālu, ieteicams ievērot piesardzību. Ir zināms, ka elektrolītu traucējumi (hipokaliēmija, hiperkaliēmija, hipomagnēmija) ir stāvokli, kas palielina aritmijas risku.

- 4.8.apakšpunkts

Sistēmas orgānu klasifikācijas sadaļā "Izmeklējumi" zāļu informācija jāpapildina ar šādu nevēlamu blakusparādību, norādot biežumu "bieži".

Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas apakšpunktos

Papildināt ar šādu tekstu:

2. apakšpunkts

Lietojot <zāļu nosaukums>, zinots par sirdsdarbības traucējumu, ko sauc par "pagarinātu QT intervālu" (tas redzams Jūsu elektrokardiogrammā, EKG), un sirdsdarbības ritma traucējumiem (paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība). Pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir lēna sirdsdarbība,**
- Jums ir vai ir bijis sirdsdarbības traucējums – sirds nespēj sūknēt asinis ķermenī tik labi, kā vajadzētu (stāvoklis, ko sauc par sirds mazspēju),**
- lietojat citas zāles, kas var izraisīt sirdsdarbības traucējumus, vai**
- Jums ir veselības traucējums, kas izraisa zemu kālija vai magnija līmeni asinīs vai augstu kālija līmeni asinīs.**

4. apakšpunkts

Sirdsdarbības traucējums, ko sauc par "pagarinātu QT intervālu" (kas redzams elektrokardiogrammā, EKG) (biežums "bieži")

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošānās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana:	2015. gada oktobra CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2015. gada 5. decembris
Vienošānās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2016. gada 3. februāris

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Abbażi ta' sinjal statistikament sinifikanti f'EudraVigilance flimkien ma' revizzjoni tad-dokumentazzjoni ppubblikata f'dan l-intervall tal-PSUR, it-titwil tal-QT ġie assoċjat mal-użu ta' amitriptyline. B'mod speċifiku matul l-intervall attwali tal-PSUR, ġew irrapportati 105 każijiet ġodda b'titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma (238 b'kollox). Minhabba s-sinifikat kliniku tiegħu, il-PRAC kien tal-opinjoni li dan it-tħassib dwar is-sigurtà ma kienx ġie indirizzat b'mod adegwat fl-informazzjoni dwar il-prodott. Għalhekk, intlaħaq ftehim li hemm tneġġa għal twissija li tenfasizza li l-każijiet ta' titwil fl-intervall tal-QT u aritmija ġew irrapportati matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Barraminhekk, hija rrakkomandata l-kawtela f'pazjenti bi bradikardija jew f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb mhux ikkompensata. Barra minn hekk, ir-reazzjoni avversa titwil tal-QT għandha tiżdied mal-informazzjoni dwar il-prodott bi frekwenza komuni.

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

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal amitriptyline/perphenazine is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanzi attivi amitriptyline/perphenazine huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodott(i) fi hdan l-ambitu ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom amitriptyline/perphenazine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

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

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Titwil fl-intervall tal-QT

Każijiet ta' titwil fl-intervall tal-QT u aritmija ġew irrapportati matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-sug. Hija rrakkomandata attenzjoni f'pazienti bi bradikardija sinifikanti, f'pazienti b'insuffiċjenza tal-qalb mhux kumpensata, jew f'pazienti li fl-istess ħin qegħdin jiehdu mediċini li jtaflu l-QT. Disturbi fl-elettroliti (ipokalemija, iperkalemija, ipomanjesemija) huma magħrufa li huma kundizzjonijiet li jżidu r-riskju proaritmiku.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt l-SOC Investigazzjonijiet bi frekwenza komuni:

QT tal-elettrokardiogramma mtawwal

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

Għandu jiżdied il-kliem li ġej kif meħtieġ:

Sezzjoni 2

Problema tal-qalb imsejha "intervall QT imtawwal" (li tintwera fuq l-elettrokardiogramma tiegħek, ECG) u disturbi fir-ritmu tal-qalb (taħbit tal-qalb rapidu jew irregolari) ġew irrapportati b'<isem il-prodott>. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok:

- **rata baxxa ta' taħbit tal-qalb,**
- **għandek jew kellek problema fejn qalbek ma tistax tippompja tajjeb kemm suppost id-demm madwar ġismek (kundizzjoni msejha insuffiċjenza tal-qalb),**
- **ged tiegħu xi mediċina oħra li tista' tikkawża problemi fil-qalb, jew**
- **għandek problema li taqti livell baxx ta' potassju jew manjeżju, jew livell għoli ta' potassju fid-demm tiegħek.**

Sezzjoni 4

Problema tal-qalb imsejha "intervall QT imtawwal" (li tintwera fuq l-elettrokardiogramma tiegħek, ECG) (frekwenza komuni)

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Ottubru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	5 ta' Diċembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	3 ta' Frar 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

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

Op basis van een statistisch significant signaal in EudraVigilance en op grond van de review van tijdens dit PSUR-interval gepubliceerde literatuur, is verlenging van het QT-interval in verband gebracht met het gebruik van amitriptyline. Met name gedurende het huidige PSUR-interval zijn er 105 nieuwe gevallen gemeld waarbij er sprake was van een verlengd QT-interval op het elektrocardiogram (238 in totaal). Vanwege de klinische significantie hiervan, was het PRAC van mening dat dit veiligheidsaspect onvoldoende in de productinformatie naar voren was gekomen. Om die reden is overeengekomen dat er een waarschuwing dient te worden toegevoegd waarin wordt vermeld dat er tijdens de postmarketingperiode gevallen van verlenging van het QT-interval en aritmie zijn gemeld. Daarnaast dient voorzichtigheid te worden geadviseerd bij patiënten met significante bradycardie of bij patiënten met niet-gecompenseerd hartfalen. Bovendien dient de bijwerking 'verlenging van het QT-interval' in de productinformatie te worden toegevoegd met de frequentie 'vaak'.

Gezien de beschikbare gegevens met betrekking tot verlenging van het QT-interval, was het PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die amitriptyline/perfenazine bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amitriptyline/perfenazine is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stoffen amitriptyline/perfenazine bevatten gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

Bijlage II

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

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

Rubriek 4.4

Er dient een waarschuwing te worden toegevoegd:

Verlenging van het QT-interval

Tijdens de postmarketingperiode zijn gevallen van QT-intervalverlenging en aritmie gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, bij patiënten met niet-gecompenseerd hartfalen of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen. Elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) zijn aandoeningen waarvan bekend is dat ze het pro-aritmisch risico vergroten.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Onderzoeken' met de frequentie 'vaak', waar nodig:

Verlengd QT-interval op het elektrocardiogram

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

Rubriek 2

Er is na gebruik van <productnaam> melding gemaakt van een hartaandoening die "verlengd QT-interval" wordt genoemd (zichtbaar op het elektrocardiogram of ECG) en hartritmestoornissen (een snelle of onregelmatige hartslag). Neem contact op met uw arts als u:

- **een langzame hartslag heeft;**
- **een aandoening heeft of heeft gehad waarbij uw hart het bloed niet zo goed door uw lichaam pompt(e) als het zou moeten (een aandoening die hartfalen wordt genoemd);**
- **andere geneesmiddelen gebruikt die hartproblemen kunnen veroorzaken; of**
- **een probleem heeft waardoor u een laag kalium- of magnesiumgehalte of juist een hoog kaliumgehalte in uw bloed heeft.**

Rubriek 4

Een hartaandoening die "verlengd QT-interval" wordt genoemd (zichtbaar op het elektrocardiogram of ECG) (frequentie 'vaak')

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Oktober 2015, bijeenkomst van de CMDh
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	05 december 2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	03 februari 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

Vitenskapelige konklusjoner

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

Basert på et statistisk signifikant signal i EudraVigilance og gjennomgangen av publisert litteratur i dette PSUR-intervallet, har OT-forlengelse vært assosiert med bruken av amitriptylin. Spesifikt under det nåværende PSUR-intervallet, har 105 nye tilfeller med elektrokardiogram QT-forlenget blitt rapportert (238 totalt). Grunnet sin kliniske signifikans var PRAC av den mening at denne sikkerhetsbekymringen ikke ble tilstrekkelig adressert i produktinformasjonen. Derfor har det blitt enighet om behovet for en advarsel som understreker at tilfeller av QT-intervallforlengelse og arytmi har blitt rapportert under etter-markedsføringsperioden. I tillegg tilrådes det å utvise forsiktighet med betydelig bradykardi eller hos pasienter med ukompensert hjertesvikt. Dessuten bør den uheldige reaksjonen QT-forlengelse legges til produktinformasjonen med en vanlig frekvens.

I lys av tilgjengelige data angående amitriptylin/perphenazin, vurderte PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder amitriptylin/perphenazin var berettiget.

CMD-h støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for amitriptylin/perphenazin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffene amitriptylin/perphenazin er positivt, 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 amitriptylin/perphenazin er godkjent i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene av preparatomtalen.

Del 4.4

En advarsel bør legges til:

QT-forlengelse

Tilfeller av QT-forlengelse og arytmier er rapportert i perioden etter markedsføring. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med signifikant bradykardi, hos pasienter med ukompensert hjertesvikt eller hos pasienter som samtidig tar QT-forlengende legemidler. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) er kjent for å være tilstander som øker risikoen for arytmier.

• Del 4.8

Følgende uheldig reaksjon bør legges til under SOC-undersøkelsene med en vanlig frekvens:

Elektrokardiogram QT-forlengelse

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget

Følgende ordlyd bør legges til:

Del 2

Et hjerteproblem som kalles "forlenget QT-intervall" (som vises på elektrokardiogram, EKG) og hjerterytmeforstyrrelser (hurtig eller uregelmessig hjerteslag) har blitt rapportert med <produkt navn> Rådfør deg med lege dersom du:

- **har langsom puls,**
- **har eller har hatt et problem med hjertet slik at det ikke kan pumpe blodet rundt i kroppen så godt som det burde (en tilstand som kalles hjertesvikt),**
- **bruker andre legemidler som kan forårsake hjerteproblemer, eller**
- **har et problem som gir deg et lavt nivå av kalium eller magnesium, eller et høyt nivå av kalium i blodet ditt.**

Del 4

Et hjerteproblem som kalles "forlenget QT-intervall" (som vises i elektrokardiogrammet ditt, EKG) (vanlig frekvens)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte oktober 2015
Oversettelse av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	5. desember 2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT- innehaver sender inn endringssøknad):	3. februar 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Po uwzględnieniu raportu oceniającego PRAC dotyczącego raportów PSUR dla amitryptyliny i perfenazyny wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie statystycznie istotnych sygnałów w bazie EudraVigilance i po przeglądzie opublikowanego piśmiennictwa w niniejszym raporcie PSUR, uznano, że ze stosowaniem amitryptyliny jest związane wydłużenie odstępu QT. W okresie objętym niniejszym raportem PSUR zgłoszono 105 nowych przypadków wydłużenia odstępu QT (łącznie 238 przypadków). W związku z klinicznym znaczeniem tego faktu, komitet PRAC uznał, że informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania zostały niewłaściwie przedstawione w drukach informacyjnych. Dlatego też uzgodniono potrzebę podkreślenia, że w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii. Dodatkowo zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z istotnym rzadkoskurczem lub u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca. Ponadto w drukach informacyjnych należy dodać wydłużenie odstępu QT, jako często występujące działanie niepożądane.

Dlatego też, w świetle dostępnych danych dotyczących amitryptyliny i perfenazyny, komitet PRAC uznał, że konieczne jest wprowadzenie tych zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających amitryptylinę i perfenazynę.

Grupa CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących amitryptyliny i perfenazyny grupa CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne amitryptylinę i perfenazynę jest korzystny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. W zależności od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające amitryptylinę i perfenazynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy też są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w
drodze procedur krajowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Należy dodać ostrzeżenie:

Wydłużenie odstępu QT

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania u pacjentów z istotną bradykardią, pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca oraz u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT. Stanami, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem arytmii, są zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia).

- Punkt 4.8

W klasyfikacji układów i narządów należy dodać poniższe, często występujące, działania niepożądane.

Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

Należy dodać poniższy tekst:

Punkt 2

Podczas stosowania leku <nazwa produktu> zgłaszano problem dotyczący serca, określany jako „wydłużenie odstępu QT” (widoczne w zapisie elektrokardiograficznym, EKG) oraz zaburzenia rytmu serca (szybkie lub nieregularne bicie serca). Jeśli pacjenta dotyczą niżej opisane okoliczności, należy powiedzieć o tym lekarzowi:

- **spowolniona czynność serca,**
- **występujący aktualnie lub w przeszłości stan nazywany niewydolnością serca (niezdolność serca do prawidłowego pompowania krwi w organizmie),**
- **przyjmowanie innych leków, które mogą powodować zaburzenia czynności serca**
lub
- **występowanie zaburzeń powodujących we krwi małe stężenia potasu lub magnezu albo duże stężenie potasu.**

Punkt 4

Zaburzenie czynności serca zwane „wydłużeniem odstępu QT” (widoczne w zapisie elektrokardiograficznym EKG) (występują często)

Aneks III

Harmonogram wdrażania niniejszego stanowiska

Harmonogram wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez grupę CMDh:	posiedzenie grupy CMDh w październiku 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom krajowym:	5 grudnia 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	3 lutego 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e motivos para variação nos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação PRAC sobre os Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR) para amitriptilina/perfenazina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base num sinal estatisticamente significativo no EudraVigilance, para além da revisão de literatura publicada neste intervalo de PSUR, o prolongamento de QT tem sido associado à utilização de amitriptilina. Especificamente durante o actual intervalo de PSUR, foram reportados 105 novos casos com QT de electrocardiograma prolongado (238 no total). Dado o seu significado clínico, o PRAC foi da opinião de que esta preocupação de segurança foi endereçada de forma inadequada na informação sobre o produto. Por conseguinte, foi acordada a necessidade de um aviso a destacar o facto de terem sido reportados casos de prolongamento do intervalo de QT e arritmia, durante o período posterior à introdução no mercado. Além disso, é aconselhado cuidado em doentes com bradicardia significativa ou insuficiência cardíaca não compensada. O prolongamento QT de reação adversa deve, ainda, ser adicionado à informação sobre o produto com uma frequência comum.

Por conseguinte, em virtude dos dados disponíveis sobre a amitriptilina/perfenazina, o PRAC considerou que as alterações à informação de produto sobre fármacos contendo amitriptilina/perfenazina foram garantidas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas realizadas pelo PRAC.

Motivos que recomendam a variação dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas para a amitriptilina/perfenazina, o CMDh é da opinião de que o equilíbrio benefício/risco do(s) fármaco(s) contendo as substâncias ativas amitriptilina/perfenazina é favorável, sujeito às alterações propostas na informação do produto.

O CMDh defende que as autorizações de introdução no mercado do(s) produto(s) no âmbito desta avaliação PSUR individual devem ser alteradas. Na medida em que estes fármacos adicionais contendo amitriptilina/perfenazina são, atualmente, autorizados na UE ou sujeitos a procedimentos de autorização futuros na UE, o CMDh recomenda que tais autorizações de introdução no mercado sejam alteradas em conformidade.

Anexo II

**Alterações à informação sobre o produto no(s) fármaco(s) autorizado(s)
a nível nacional**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Produto

Secção 4.4

Deve ser adicionado um aviso:

Prolongamento do intervalo QT

Foram reportados casos de prolongamento do intervalo QT e de arritmia durante o período posterior à introdução no mercado. É aconselhado cuidado em doentes com bradicardia significativa, em doentes com insuficiência cardíaca não compensada ou em doentes que tomem ao mesmo tempo fármacos que causem o prolongamento de QT. As alterações eletrolíticas (hipocaliemia, hipercaliemia, hipomagnesemia) são conhecidas como condições que aumentam o risco pró-arritmico.

• Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas, ao abrigo das Investigações SOC, com uma frequência comum:

QT eletrocardiograma prolongado

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Produto

As seguintes indicações devem ser adicionadas:

Secção 2

Um problema cardíaco designado “intervalo QT prolongado” (que aparece no seu eletrocardiograma, ECG) e perturbações do ritmo cardíaco (batimentos cardíacos rápidos ou irregulares) foram reportados com o <nome do produto>. Fale com o seu médico se:

- **apresentar baixa frequência cardíaca,**
- **tem ou teve um problema em que o seu coração não conseguia bombear o sangue por todo o seu organismo como deveria (uma condição designada falência cardíaca),**
- **está a tomar qualquer outra medicação que pode causar problemas cardíacos, ou**
- **apresenta um problema que lhe oferece um baixo nível de potássio ou magnésio, ou um elevado nível de potássio no seu sangue.**

Secção 4

Um problema cardíaco designado “intervalo QT prolongado” (que é indicado no seu eletrocardiograma, ECG) (frequência comum)

Anexo III

Calendário para a implementação desta posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo CMDh:	Outubro 2015 Encontro CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos ao acordo:	05 dezembro 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (submissão da variação pelo Titular de Autorização de Introdução no Mercado):	03 fevereiro 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

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

În baza analizelor statistice efectuate de EudraVigilance și a rapoartelor din literatura de specialitate publicate în intervalul de la ultimul RPAS, prelungirea intervalului QT este asociată cu administrarea de amitriptilină. În perioada RPAS-ului curent, au fost raportate 105 de noi cazuri cu intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă (totalul înregistrat fiind de 238). Datorită importanței sale clinice, PRAC a conchis că această problemă privind siguranța a fost abordată necorespunzător în documentul cu informații despre produs. Prin urmare, s-a stabilit necesitatea prezentării unui avertisment în vederea evidențierii raportării de cazuri de interval QT prelungit și aritmie cardiacă în perioada ulterioară punerii pe piață. De asemenea, se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu bradicardie semnificativă sau cu insuficiență cardiacă decompensată. În plus, reacția adversă de interval QT prelungit trebuie să fie adăugată în documentul cu informații despre produs, cu precizarea frecvenței ridicate a acesteia.

În consecință, având în vedere datele disponibile privind amitriptilina/perfenazina, PRAC a considerat că efectuarea modificărilor în documentele informative privind produsele medicale care conțin amitriptilină/perfenazină s-au efectuat în condiții de garanție.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

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

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

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

Anexa II

**Amendamente la informațiile despre produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat(e) la nivel național**

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.4

Trebuie adăugat un avertisment:

Interval QT prelungit

În perioada de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de interval QT prelungit și aritmie cardiacă. Se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu bradicardie semnificativă, cu insuficiență cardiacă decompensată sau la pacienții care urmează concomitent tratamente cu medicamente care prelungesc intervalul QT. Tulburările electrolitice (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagneziemia) sunt cauze cunoscute ale creșterii riscului de aritmie.

- Secțiunea 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în rubrica de Investigații pe sisteme și organe (SOC), cu precizarea frecvenței mari:

Interval QT prelungit pe electrocardiogramă

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante ale prospectului

Se va adăuga următoarea formulare:

Secțiunea 2

S-a raportat apariția unei probleme cardiace numite „interval QT prelungit” (care apare pe electrocardiograma dvs. (ECG) și a tulburărilor de ritm cardiac (bătăi neregulate sau rapide ale inimii) în cazul administrării medicamentului <denumirea medicamentului>. Consultați un medic dacă:

- **aveți un ritm cardiac scăzut,**
- **prezentati sau ați prezentat o stare de incapacitate a inimii de a pompa sângele în întregul corp, altfel decât ar fi trebuit (o afecțiune numită insuficiență cardiacă),**
- **urmați orice alt tratament medicamentos care ar putea genera probleme cardiace sau**
- **suferiți de o afecțiune care determină scăderea nivelului de potasiu sau magneziu sau creșterea nivelului de potasiu în sânge.**

Secțiunea 4

O problemă cardiacă numită „interval QT prelungit” (care apare pe electrocardiograma dvs., ECG) (frecvență mare)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Octombrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	5 decembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	3 februarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) preamitriptylín/perfenazín, sa dospelo k týmto vedeckým záverom:

Na základe štatisticky významného signálu v EudraVigilance a na základe prehľadu publikovanej literatúry v tomto PSUR intervale, predĺženie QT je spájané s užívaním amitriptylínu. Konkrétne v tomto PSUR intervale bolo hlásených 105 nových prípadov s predĺženým QT na elektrokardiograme (celkom 238). Pretože je to klinicky významné, PRAC bol toho názoru, že tento problém bezpečnosti nebol primerane spracovaný v informáciách o produkte. Preto bola schválená potreba upozornenia zdôrazňujúceho, že boli hlásené prípady predĺženie QT intervalu a arytmie v období po uvedení lieku na trh. Okrem toho sa odporúča opatrnosť u pacientov so významnou bradykardiou a u pacientov s nekompenzovaným zlyhávaním srdca. Nežiaduci účinok predĺženie QT je potrebné pridať do informácií o produkte s početnosťou výskytu časté.

Preto s ohľadom na dostupné údaje týkajúce sa amitriptylínu/perfenazínu PRAC bol toho názoru, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich amitriptylín/perfenazín boli oprávnené.

CMDh súhlasí s vedeckými závermi, ku ktorým dospel PRAC.

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

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

CMDh dospel k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii produktov v rozsahu vyhodnotenia tejto jednej PSUR sa majú zmeniť. Pokiaľ ide o ďalšie lieky obsahujúce amitriptylín/perfenazín, ktoré sú v súčasnosti registrované v EU alebo podliehajú budúcej registrácii v EU, CMDh odporúča zmenu podmienok registrácie v zodpovedajúcej miere.

Príloha II

**Zmeny v produktových informáciách o liekoch registrovaných národnou
procedúrou**

Zmeny, ktoré sa majú vykonať v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4

Treba pridať upozornenie:

Predĺženie QT intervalu

Boli hlásené prípady predĺženie QT intervalu a arytmie v období po uvedení lieku na trh. Opatrnosť sa odporúča u pacientov so signifikantnou bradykardiou, u pacientov s nekompenzovaným zlyháváním srdca a u pacientov súbežne užívajúcich lieky na predĺženie QT. Je známe, že poruchy obsahu elektrolytov (hypokaliémia, hyperkaliémia, nedostatok horčíka) sú stavy, ktoré zvyšujú riziko proarytmie.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov Laboratórne a funkčné vyšetrenia je potrebné pridať nasledujúce nežiaduce účinky s frekvenciou časté:

Predĺžený QT na elektrokardiograme

Zmeny, ktoré sa majú vykonať v príslušných častiach písomnej informácie pre používateľov

Je potrebné pridať nasledujúci text:

Časť 2

Srdcový problém nazývaný "predĺžený QT interval" (ktorý je znázornený na vašom elektrokardiograme, EKG) a poruchy srdcového rytmu (rýchly alebo nepravidelný tep) boli hlásené u <názov produktu>. Informujte svojho lekára, ak:

- **máte pomalú tepovú frekvenciu,**
- **máte alebo ste mali problém, keď vaše srdce nedokázalo čerpať krv do tela tak dobre ako by malo (ochorenie nazývané zlyhávanie srdca),**
- **užívate akékoľvek iné lieky, ktoré môžu spôsobovať problémy so srdcom, alebo**
- **máte problém, ktorý spôsobuje, že máte nízku hladinu draslíka alebo horčíka alebo máte vysokú hladinu draslíka v krvi.**

Časť 4

Srdcový problém nazývaný "predĺžený QT interval" (ktorý je znázornený na vašom elektrokardiograme, EKG)(frekvencia časté)

Príloha III

Časový harmonogram implementácie tohto stanoviska

Časový harmonogram na plnenie zhody

Prijatie zhody koordinačnou skupinou CMDh:	na zasadnutí CMDh v októbri 2015
Zaslanie prekladov príloh k zhode príslušným vnútroštátnym orgánom:	5. decembra 2015
Plnenie zhody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom registračného rozhodnutia):	3. februára 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev za pridobitev
dovoljenja za promet**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za amitriptilin/perfenazin je skupina CMDh sprejela naslednje znanstvene zaključke:

Na podlagi statistično značilnega signala v EudraVigilance in nadalje pregleda objavljene literature v tem intervalu PSUR je bilo podaljšanje intervala QT povezano z uporabo amitriptilina. V trenutnem intervalu PSUR so poročali o 105 novih primerih podaljšanega intervala QT na elektrokardiogramu (skupaj 238). Zaradi njegove klinične značilnosti je bil odbor PRAC mnenja, da je bil ta pomislek glede varnosti neustrezno obravnavan v informacijah o zdravilu. Zato je bilo dogovorjeno, da je potrebno opozorilo, ki poudarja, da so v obdobju trženja poročali o primerih podaljšanja intervala QT in aritmije. Poleg tega je potrebna previdnost pri bolnikih s hudo bradikardijo ali pri bolnikih z nekompenziranim srčnim popuščanjem. Podaljšanje intervala QT je prav tako treba dodati v informacije o zdravilu kot pogost neželen učinek.

Zato je glede na razpoložljive podatke o amitriptilinu/perfenazinu odbor PRAC menil, da so spremembe podatkov o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo amitriptilin/perfenazin, bile utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi sklepi odbora PRAC.

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

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo amitriptilin/perfenazin, 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, ki so pridobila dovoljenje za promet
po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Treba je dodati opozorilo:

Podaljšan interval QT

Poročali so o primerih podaljšanja intervala QT in aritmije v obdobju trženja. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo bradikardijo, pri bolnikih z nekompensiranimi srčnim popuščanjem ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila za podaljševanje intervala QT. Motnje ravnovesja elektrolitov (hipokaliemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija) so znane po tem, da so stanja, ki povečujejo tveganje za proaritmичne učinke.

- Poglavje 4.8

Naslednji neželeni učinek je treba v razpredelnici organskih sistemov dodati pod preiskave kot pogostega:

Podaljšan interval QT na elektrokardiogramu

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

Treba je dodati naslednje besedilo:

Poglavje 2

Pri uporabi <ime izdelka> so poročali o težavi s srcem, imenovan »podaljšan interval QT« (ki je prikazan na vašem elektrokardiogramu, EKG), in motnjah srčnega ritma (hiter ali nepravilen srčni utrip). Obrnite se na zdravnika, če:

- **imate počasen srčni utrip;**
- **imate ali ste imeli težave, ko srce ne zmore črpati krvi po telesu tako, kot bi moralo (stanje imenujemo srčno popuščanje);**
- **jemljete katero koli drugo zdravilo, ki lahko povzroči težave s srcem, ali**
- **imate težave, zaradi katerih imate nizko raven kalija ali magnezija ali visoko raven kalija v krvi.**

Poglavje 4

Težava s srcem, imenovana »podaljšan interval QT« (ki je prikazan na elektrokardiogramu, EKG) (pogosto)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	5. december 2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	3. februar 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRACs utredningsrapport av de periodiska säkerhetsrapporterna (PSURs) för amitriptylin/perfenazin, är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Baserat på en statistiskt signifikant signal i EudraVigilance och vidare översynen av publicerad litteratur under detta PSUR-intervall, har QT-förlängning associerats med användning av amitriptylin. Speciellt under det nuvarande PSUR-intervall har 105 nya fall med QT-förlängning på EKG rapporterats (238 totalt). Med hänsyn till dess kliniska signifikans, ansåg PRAC att denna säkerhetsrisk var otillräckligt behandlat i produktinformationen. Därför kom man överens om att det behövs en varning som framhäver att fall med förlängt QT-intervall och arytmier har rapporterats efter att produkterna släppts ut på marknaden. Dessutom tillråds försiktighet hos patienter med signifikant bradykardi och hos patienter med okompenserad hjärtsvikt. Vidare bör biverkningen QT-förlängning läggas till i produktinformation med frekvensen Vanliga.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna om amitriptylin/perfenazin fann därför PRAC att ändringarna i produktinformationen för läkemedel som innehåller amitriptylin/perfenazin var berättigade.

CMDh instämmer med PRACs vetenskapliga slutsatser.

Skäl till att rekommendera ändring av villkoren för godkännande för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för amitriptylin/perfenazin anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller de aktiva substanserna amitriptylin/perfenazin är gynnsamt med beaktande av de föreslagna ändringarna av produktinformationen.

CMDh har kommit till slutsatsen att godkännande för försäljning av produkt/er inom ramen för denna enda PSUR-utredning bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller amitriptylin/perfenazin för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida tillståndsförfaranden inom EU, rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning ändras på samma sätt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i produktresumé

Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till:

Förlängning av QT-intervall

Fall med förlängt QT-intervall och arytmi har rapporterats efter att produkterna släppts ut på marknaden. Försiktighet tillråds hos patienter med signifikant bradykardi, hos patienter med okompenserad hjärtsvikt, och hos patienter som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel. Elektrolytstörningar (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) är kända tillstånd som ökar risken för proarytmi.

• Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under klassificering av organsystem, Undersökningar med frekvensen Vanliga:

QT-förlängning på EKG

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i bipacksedel

Följande ordalydelse ska läggas till:

Avsnitt 2

Ett hjärtproblem som kallas "förlängt QT-intervall" (som syns på ditt elektrokardiogram, EKG) och rubbningar i hjärtrytmen (snabb eller oregelbunden hjärtrytm) har rapporterats med <produktnamn>. Tala om för läkare om du:

- har långsam hjärtfrekvens,
- har eller har haft ett problem där ditt hjärta inte kan pumpa runt blodet i kroppen så bra som det borde (ett tillstånd som kallas hjärtsvikt),
- tar något annat läkemedel som kan orsaka hjärtproblem, eller
- har ett problem som ger dig en låg nivå av kalium eller magnesium i blodet, eller en hög nivå av kalium

Avsnitt 4

Ett hjärtproblem som kallas "förlängt QT-intervall" (som syns på ditt elektrokardiogram, EKG) (frekvens Vanliga)

Bilaga III

Tidsplan för genomförandet av denna ståndpunkt

Tidsplan för genomförandet av avtalet

Antagande av CMDh-avtal:	CMDh-möte oktober 2015
Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningarna av avtalets bilagor:	05 december 2015
Medlemsstaternas genomförandet av avtalet (innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in ändringen):	03 februari 2016