



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015
EMA/739294/2015
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: lormetazepam

Procedure no.: PSUSA/00001910/201412



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 lormetazepam, the scientific conclusions are as follows:

Respiratory depression and coma following overdose are important identified risks for lormetazepam. In order to minimise these risks, dose reduction in special populations should be considered. To ensure that prescribers are aware of this, information on the pharmacokinetics in patients with mild to moderate hepatic insufficiency (intravenous route of administration) and dose reduction in patients with mild to moderate respiratory insufficiency and hepatic insufficiency (oral route) shall be added to the product information.

In view of available data, the PRAC considered that the benefit-risk balance of lormetazepam remains favourable but changes to the product information of medicinal products containing lormetazepam are warranted.

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

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations

On the basis of the scientific conclusions for lormetazepam the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance lormetazepam is favourable subject to the proposed changes to the product information.

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

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal products

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

- Section 4.2

The following wording should be added to products meant for oral use:

For patients with mild to moderate chronic respiratory insufficiency or hepatic insufficiency a dose reduction should be considered.

- Section 4.4

The following wording should be added to products meant for intravenous use:

There are limited pharmacokinetic data concerning single dosing of lormetazepam in patients with mild to moderate hepatic insufficiency. The reduced plasma clearance in these patients leads to an average 2-fold increase of maximum concentration and systemic exposure (AUC) following p.o. administration of 0.03 mg/kg and AUC was increased by about 50 % after i.v. administration of 0.015 mg/kg. However, no pharmacokinetic data from clinical trials are available regarding repeated dosing of lormetazepam in this patient population.

It is recommended to treat patients with severe hepatic insufficiency with caution, as benzodiazepines may precipitate encephalopathy.

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

- Section 3

The following wording should be added to products meant for intravenous use:

Higher drug levels were observed in patients with mild to moderate liver impairment. It is recommended to treat patients with severe liver insufficiency with caution.

The following wording should be added to products meant for oral use:

For patients with mild to moderate difficulties in breathing or patients with liver impairment a dose reduction should be considered.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	23 September 2015 - CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	07 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	06 January 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 лорметазепам, научните заключения са, както следва:

Потискане на дишането и кома след предозиране са важни идентифицирани рискове за лорметазепам. С цел свеждане на тези рискове до минимум, трябва да се обмисли понижаване на дозата при специалните популации. За да се гарантира, че предписващите са наясно с това, към продуктова информация се добавя информация за фармакокинетиката при пациенти с лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност (интравенозен път на приложение) и за понижаване на дозата при пациенти с лека до умерена степен на дихателна недостатъчност и чернодробна недостатъчност (перорален път).

С оглед на наличните данни PRAC счита, че съотношението полза/риск за лорметазепам остава благоприятно, но промените в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи лорметазепам, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешенията за употреба

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

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи лорметазепам, 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 лекарствените продукти, разрешени по национални процедури

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

- Точка 4.2

Следният текст трябва да се добави към продуктите, предназначени за перорално приложение:

За пациенти с лека до умерена степен на хронична дихателна недостатъчност или чернодробна недостатъчност трябва да се обмисли понижаване на дозата.

- Точка 4.4

Следният текст трябва да се добави към продуктите, предназначени за интравенозно приложение:

Има ограничени фармакокинетични данни за приложение на единична доза лорметазепам при пациенти с лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност. Намаленият плазмен клирънс при тези пациенти води до средно 2-кратно увеличение на максималната концентрация и системната експозиция (AUC) след перорално приложение на 0,03 mg/kg и AUC се увеличава с около 50% след интравенозно приложение на 0,015 mg/kg. Липсват, обаче, фармакокинетични данни от клинични изпитвания по отношение на многократно приложение на лорметазепам при тази популация пациенти.

Препоръчва се лечението на пациенти с тежка степен на чернодробна недостатъчност да става с повишено внимание, тъй като бензодиазепините могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

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

- Точка 3

Следният текст трябва да се добави при продуктите, предназначени за интравенозно приложение:

Наблюдавани са по-високи нива на лекарството при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане.

Следният текст трябва да се добави при продуктите, предназначени за перорално приложение:

При пациенти с лека до умерена степен на затруднения в дишането или пациенти с чернодробно увреждане трябва да се обмисли понижаване на дозата.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	23 септември 2015 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	07 ноември 2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	06 януари 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

Dechový útlum a kóma v souvislosti s předávkováním patří mezi důležitá identifikovaná rizika lormetazepamu. Pro minimalizaci těchto rizik by mělo být zváženo snížení dávky u zvláštních populací. Do informací o přípravku má být přidána informace o farmakokinetice u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (intravenózní cesta podání) a snížení dávky u pacientů s mírnou až středně těžkou respirační insuficiencí (při perorálním podání).

Na základě dostupných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik lormetazepamu zůstává příznivý, ale považuje za potřebné upravit informace o přípravcích obsahujících lormetazepam.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se lormetazepamu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku lormetazepam 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 lormetazepamu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text je podtržen a uveden tučně, odstraněný text je ~~přeškrtnutý~~)

- Bod 4.2

Následující znění má být přidáno u přípravků, které jsou určeny pro perorální podání.

U pacientů s mírnou až středně závažnou chronickou respirační insuficiencí nebo poruchou funkce jater má být zváženo snížení dávky.

- Bod 4.4

Následující znění by má být přidáno u přípravků, které jsou určeny pro intravenózní podání:

K dispozici jsou omezené farmakokinetické údaje týkající se jednorázové dávky lormetazepamu u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Snížená plazmatická clearance u těchto pacientů vede k průměrnému 2násobnému zvýšení maximální koncentrace a systémové expozice (AUC) po perorálním podání dávky 0,03 mg/kg a AUC se zvýšila přibližně o 50 % po intravenózním podání dávky 0,015 mg/kg. K dispozici však nejsou žádná farmakokinetická data z klinických studií ohledně opakovaného dávkování lormetazepamu u této populace pacientů. Je doporučeno léčit pacienty s těžkou poruchou funkce jater s opatrností, protože benzodiazepiny mohou vyvolat encefalopatii.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text je podtržen a uveden tučně, odstraněný text je ~~přeškrtnutý~~)

- Bod 3

Následující znění má být přidáno u přípravků, které jsou určeny pro intravenózní podání:

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater byly pozorovány vyšší hladiny léku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno provádět léčbu s opatrností.

Následující znění by mělo být přidáno u přípravků, které jsou určeny pro perorální podání:

U pacientů s mírnými až středně závažnými dýchacími problémy nebo u pacientů s poruchou funkce jater má být zváženo snížení dávky.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh 23. září 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	07. listopad 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	06. leden 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

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

Respirationsundertrykkelse og koma efter overdosering er vigtige identificerede risici for lormetazepam. For at minimere disse risici bør der overvejes en dosisreduktion hos særlige populationer. For at sikre, at den ordinerende læge er vidende om dette, skal oplysninger om farmakokinetikken hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (intravenøs administrationsvej) samt dosisreduktion hos patienter med let til moderat respirationsinsufficiens og nedsat leverfunktion (oral administration) tilføjes til produktinformationen.

Ud fra de foreliggende data fandt PRAC, at benefit-risk-forholdet for lormetazepam stadig er positivt, men en ændring af produktinformationen for lægemidler indeholdende lormetazepam er nødvendig.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsene

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsene omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende lormetazepam aktuelt er godkendt i EU eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~strøget over~~)

- Punkt 4.2

Følgende ordlyd skal tilføjes til lægemidler beregnet til oral administration:

Til patienter med let til moderat kronisk respirationsinsufficiens eller nedsat leverfunktion skal en dosisreduktion overvejes.

- Pkt. 4.4

Følgende ordlyd skal tilføjes til lægemidler beregnet til intravenøs anvendelse:

Der er begrænsede farmakokinetiske data angående enkeltdosering af lormetazepam til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Den nedsatte plasmaclearance hos disse patienter fører til en gennemsnitlig fordobling af den maksimale koncentration og den systemiske eksponering (AUC) efter oral administration af 0,03 mg/kg, og AUC steg med ca. 50 % efter i.v. administration af 0,015 mg/kg. Der er imidlertid ingen farmakokinetiske data fra kliniske studier tilgængelige angående gentagen dosering af lormetazepam til denne patientpopulation.

Det anbefales at behandle patienter med svært nedsat leverfunktion med forsigtighed, da benzodiazepiner kan udløse encefalopati.

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkt i indlægssedlen (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~strøget over~~)

- Pkt. 3

Følgende ordlyd skal tilføjes til lægemidler beregnet til intravenøs anvendelse:

Der blev observeret højere lægemiddelniveauer hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Det anbefales at behandle patienter med svært nedsat leverfunktion med forsigtighed.

Følgende ordlyd skal tilføjes til lægemidler beregnet til oral administration:

Det skal overvejes at reducere dosis for patienter med let til moderat vejrtrækningsbesvær eller for patienter med nedsat leverfunktion.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for gennemførelse af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde 23. september 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	7. november 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	6. januar 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 Lormetazepam wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Atemdepression und Koma nach einer Überdosierung wurden als wichtige Risiken für Lormetazepam identifiziert. Zur Minimierung dieser Risiken ist bei besonderen Patientengruppen eine Dosisreduktion zu erwägen. Um zu gewährleisten, dass sich die verordnenden Ärzte dieser Risiken bewusst sind, müssen Information zur Pharmakokinetik bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (intravenöse Anwendung) und Dosisreduktion bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Ateminsuffizienz und Leberinsuffizienz (zum Einnehmen) in der Produktinformation aufgeführt werden.

Angesichts der verfügbaren Daten war der PRAC der Auffassung, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Lormetazepam weiter günstig ist, dass jedoch Änderungen in den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Lormetazepam enthalten, erforderlich 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 Lormetazepam der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Lormetazepam enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Lormetazepam enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

<In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen>

- Abschnitt 4.2

Der folgende Wortlaut muss bei Arzneimitteln, die zum Einnehmen bestimmt sind, aufgeführt werden:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer respiratorischer Insuffizienz oder Leberinsuffizienz sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

- Abschnitt 4.4

Der folgende Wortlaut muss bei Arzneimitteln, die zur intravenösen Anwendung bestimmt sind, aufgeführt werden:

Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten bezüglich einer Einzeldosis von Lormetazepam bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz vor. Die verminderte Plasma-Clearance bei diesen Patienten führt durchschnittlich zu einer 2-fachen Erhöhung der maximalen Konzentration und systemischen Exposition (AUC) nach oraler Gabe von 0,03 mg/kg, und die AUC war nach i.v. Anwendung von 0,015 mg/kg um etwa 50 % erhöht. Bezüglich der wiederholten Gabe von Lormetazepam bei dieser Patientengruppe liegen jedoch keine pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien vor.

Es empfiehlt sich, Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht zu behandeln, da Benzodiazepine eine Enzephalopathie herbeiführen können.

<In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen>

- Abschnitt 3

Der folgende Wortlaut muss bei Arzneimitteln, die zur intravenösen Anwendung bestimmt sind, aufgeführt werden:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung wurden höhere Arzneimittelspiegel nachgewiesen. Es empfiehlt sich, Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht zu behandeln.

Der folgende Wortlaut muss bei Arzneimitteln, die zum Einnehmen bestimmt sind, aufgeführt werden:

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Atemschwierigkeiten oder Patienten mit Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduktion zu erwägen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh am 23. September 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	07. November 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06. Januar 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την λορμεταζεπάμη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αναπνευστική καταστολή και κόμα μετά από υπερδοσολογία αποτελούν σημαντικούς αναγνωρισμένους κινδύνους για τη λορμεταζεπάμη. Για την ελαχιστοποίηση αυτών των κινδύνων, θα πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε ειδικούς πληθυσμούς. Προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι συνταγογράφοντες το γνωρίζουν αυτό, πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (ενδοφλέβια οδός χορήγησης) και τη μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια αναπνευστική ανεπάρκεια και ηπατική ανεπάρκεια (στοματική οδός) θα προστεθούν στις πληροφορίες προϊόντος.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της λορμεταζεπάμης παραμένει ευνοϊκή αλλά είναι αναγκαία η τροποποίηση των πληροφοριών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λορμεταζεπάμη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την λορμεταζεπάμη, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία λορμεταζεπάμη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

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

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

- Παράγραφος 4.2

Η ακόλουθη διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί στα προϊόντα που προορίζονται για από στόματος χρήση:

Για ασθενείς με ήπια έως μέτρια χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια ή ηπατική ανεπάρκεια, θα πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης.

- Παράγραφος 4.4

Η ακόλουθη διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί στα προϊόντα που προορίζονται για ενδοφλέβια χρήση:

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα όσον αφορά την εφάπαξ δοσολογία της λορμεταζεπάμης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Η μειωμένη κάθαρση πλάσματος σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε μια μέση 2-πλάσια αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης και της συστηματικής συγκέντρωσης (AUC) μετά την από στόματος χορήγηση 0,03 mg/kg και η AUC αυξήθηκε κατά περίπου 50% μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 0,015 mg/kg. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με την επαναλαμβανόμενη δοσολογία της λορμεταζεπάμης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, καθώς οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας.

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

- Παράγραφος 3

Η ακόλουθη διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί στα προϊόντα που προορίζονται για ενδοφλέβια χρήση:

Υψηλότερα επίπεδα του φαρμάκου παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Η ακόλουθη διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί στα προϊόντα που προορίζονται για από στόματος χρήση:

Για ασθενείς με ήπιες έως μέτριες δυσκολίες στην αναπνοή ή ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh στις 23 Σεπτεμβρίου 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	07 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	06 Ιανουαρίου 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 lormetazepam, las conclusiones científicas son las siguientes:

La depresión respiratoria y el coma tras una sobredosis son riesgos importantes identificados para lormetazepam. Con el fin de minimizar estos riesgos, se debe contemplar la reducción de la dosis en poblaciones especiales. Para garantizar que los médicos sean conscientes de ello, se añadirán a la información del producto datos sobre la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (vía de administración intravenosa) y datos sobre la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada e insuficiencia hepática (vía oral).

En vista de los datos disponibles, el PRAC consideró que el balance beneficio-riesgo del lormetazepam sigue siendo favorable, pero consideró necesarios estos cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen lormetazepam.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para lormetazepam, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo lormetazepam 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 IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen lormetazepam 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 medicamentos autorizados por procedimiento nacional

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

- Sección 4.2

El siguiente texto debe añadirse a los productos indicados para su empleo por vía oral:

Se debe considerar una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia respiratoria crónica leve o moderada o con insuficiencia hepática.

- Sección 4.4

El siguiente texto debe añadirse a los productos indicados para su empleo por vía intravenosa:

Los datos farmacocinéticos acerca de la administración de una dosis única de lormetazepam a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada son limitados. El aclaramiento plasmático reducido en estos pacientes ocasiona un aumento medio de hasta el doble de la concentración máxima y de la exposición sistémica (AUC) tras la administración oral de 0,03 mg/kg y el AUC aumentó aproximadamente en un 50 % tras la administración IV de 0,015 mg/kg. No obstante, no se dispone de datos farmacocinéticos procedentes de ensayos clínicos acerca de la administración de lormetazepam a esta población de pacientes.

Se recomienda tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden desencadenar una encefalopatía.

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

- Sección 3

El siguiente texto debe añadirse a los productos indicados para su empleo por vía intravenosa:

Se observaron niveles más elevados del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se recomienda tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática grave.

El siguiente texto debe añadirse a los productos indicados para su empleo por vía oral:

Se debe considerar una reducción de la dosis en los pacientes con dificultades leves o moderadas para respirar o en los pacientes con insuficiencia hepática.

Anexo III
Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh el 23 de septiembre de 2015.
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	7 de noviembre de 2015.
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6 de enero de 2016.

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet lormetasepaami perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Üleannustamisele järgnev respiratoorne depressioon ja kooma on lormetasepaami olulised tuvastatud riskid. Nende riskide minimeerimiseks tuleb kaaluda annuste vähendamist patsientide erirühmades. Tagamaks, et ravimi väljakirjutajad on sellest teadlikud, lisatakse ravimiteabesse teave farmakokineetika kohta kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel (intravenoosne manustamine) ja annuse vähendamine kerge kuni mõõduka respiratoorse puudulikkusega ja maksapuudulikkusega patsientidel (suukaudne manustamine).

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee on olemasolevate andmete põhjal seisukohal, et lormetasepaami kasu/riski suhe on soodne, kuid lormetasepaami sisaldavate ravimite ravimiteabe muudatused on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

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

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hinnangus käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele lormetasepaami sisaldavatele ravimitele soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst on alla joonitud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

- Lõik 4.2

Suukaudseks kasutamiseks ette nähtud ravimitele tuleb lisada järgmine sõnastus:

Kerge kuni mõõduka kroonilise respiratoorse puudulikkusega või maksapuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

- Lõik 4.4

Intravenoosseks kasutamiseks ette nähtud ravimitele tuleb lisada järgmine sõnastus:

Lormetasepaami ühekordse annustamise kohta kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel on piiratud farmakokineetilised andmed. 0,03 mg/kg annuse suukaudsel manustamisel viib vähenenud plasmakliirens neil patsientidel keskmiselt 2-kordse maksimaalse kontsentratsiooni ja süsteemse ekspositsiooni (AUC) suurenemiseni ja pärast 0,015 mg/kg annuse intravenooset manustamist suurenes AUC ligikaudu 50%. Kliiniliste uuringute andmeid lormetasepaami farmakokineetika kohta korduva annustamise korral selles patsientide rühmas puuduvad.

Raske maksapuudulikkusega patsientide ravimisel soovitakse olla ettevaatlik, sest bensodiasepiinid võivad kutsuda esile entsefalopaatiat.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst on alla joonitud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

- Lõik 3

Intravenoosseks kasutamiseks ette nähtud ravimitele tuleb lisada järgmine sõnastus:

Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel on täheldatud kõrgemaid ravimi kontsentratsioone organismis. Raske maksapuudulikkusega patsientide ravimisel soovitatakse olla ettevaatlik.

Suukaudseks kasutamiseks ette nähtud ravimitele tuleb lisada järgmine sõnastus:

Kerge kuni mõõduka hingamisraskusega patsientidel või maksapuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 23. september 2015. a koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	07. november 2015. a
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	06. jaanuar 2016. a

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

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

Lormetatsapaamin tärkeitä ja tunnistettuja riskejä ovat hengityslama ja yliannoksesta johtuva kooma. Näiden riskien minimoimiseksi annoksen pienentämistä tulee harkita erityisillä väestöryhmillä. Sen varmistamiseksi, että lääketä määräävät henkilöt ovat tietoisia näistä riskeistä, valmistetietoihin tulee lisätä tietoa tuotteen farmakokinetiikasta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (suonensisäinen antoreitti) ja annoksen pienentämisestä lievää tai keskivaikeaa hengitysvajausta ja maksan vajaatoimintaa (antoreitti suun kautta) sairastavilla potilailla.

Niinpä PRAC katsoi saatavissa olevien tietojen perusteella että lormetatsapaamin hyöty–haitta-tasapaino pysyy suotuisana, mutta lormetatsapaamia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Lormetatsapaamia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että lormetatsapaamia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuista mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (uusi teksti alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti yliviivattu)

- Kohta 4.2

Seuraava sanamuoto on lisättävä suun kautta käytettäviin valmisteisiin:

Annoksen pienentämistä täytyy harkita hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa kroonista hengitysvajasta tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

- Kohta 4.4

Seuraava sanamuoto on lisättävä laskimoon käytettäviin valmisteisiin:

Lormetatsapaamin yksittäisten annosten farmakokinetiikasta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on vain vähän tietoa. Näillä potilailla alentunut plasmapuhdistuma johtaa maksimaalisen pitoisuuden ja systeemisen altistuksen (AUC) kasvamiseen noin kaksinkertaiseksi, kun suun kautta annetaan 0,03 mg/kg. AUC kasvoi noin 50 %, kun laskimoon annetaan 0,015 mg/kg. Lormetatsapaamin toistuvan annostuksen farmakokinetiikasta tässä potilasryhmässä ei kuitenkaan ole saatavilla klinisiä tutkimustietoja.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, sillä bentsodiatsepiinit voivat laukaista enkefalopatiaa.

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (uusi teksti alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti yliviivattu)

- Kohta 3

Seuraava sanamuoto on lisättävä laskimoon käytettäviin valmisteisiin:

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin korkeampia lääkeainepitoisuuksia. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta.

Seuraava sanamuoto on lisättävä suun kautta käytettäviin valmisteisiin:

Annoksen pienentämistä täytyy harkita hoidettaessa lieviä tai keskivaikeita hengitysvaikeuksia kärsiviä tai lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous 23. syyskuuta 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7. marraskuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6. tammikuuta 2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le lormétazéпам, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

La dépression respiratoire et le coma consécutifs au surdosage sont des risques importants identifiés avec le lormétazéпам. Afin de limiter au maximum ces risques, une réduction de la dose doit être envisagée chez les populations particulières. Afin de s'assurer que les prescripteurs aient connaissance de cela, des informations concernant la pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (administration par voie intraveineuse) et des informations concernant la réduction de la dose chez les patients présentant une insuffisance respiratoire légère à modérée et une insuffisance hépatique (voie orale) devront être ajoutées dans l'information produit.

Au vu des données disponibles, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque du lormétazéпам reste favorable mais que des modifications de l'information produit des médicaments contenant du lormétazéпам sont justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

Le CMDh a abouti à la conclusion que les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du lormétazéпам sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

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

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

- Rubrique 4.2

La mention suivante doit être ajoutée pour les produits destinés à une administration par voie orale :

Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique légère à modérée ou une insuffisance hépatique, une réduction de la dose doit être envisagée.

- Rubrique 4.4

La mention suivante doit être ajoutée pour les produits destinés à une administration par voie intraveineuse :

Il existe peu de données pharmacocinétiques concernant l'administration en prise unique du lormétazépam chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La clairance plasmatique réduite chez ces patients conduit en moyenne à un doublement de la concentration maximale et de l'exposition systémique (ASC) après administration orale de 0,03 mg/kg et l'ASC a été augmentée d'environ 50 % après administration IV de 0,015 mg/kg. Cependant, aucune donnée pharmacocinétique issue des essais cliniques n'est disponible concernant l'administration répétée du lormétazépam chez cette population de patients.

Il est recommandé de traiter les patients présentant une insuffisance hépatique sévère avec prudence, car les benzodiazépines peuvent accélérer l'apparition d'une encéphalopathie.

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

- Rubrique 3

La mention suivante doit être ajoutée pour les produits destinés à une administration par voie intraveineuse :

Des concentrations plus élevées du médicament ont été observées chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'utiliser le traitement avec précaution.

La mention suivante doit être ajoutée pour les produits destinés à une administration par voie orale :

Chez les patients présentant des difficultés respiratoires légères à modérées ou les patients présentant une insuffisance hépatique, une réduction de la dose doit être envisagée.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	23 septembre 2015 – Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	7 novembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	6 janvier 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Respiratorna depresija i koma nakon predoziranja važni su identificirani rizici lormetazepama. Kako bi se ti rizici sveli na najmanju moguću mjeru, potrebno je razmotriti sniženje doze u posebnih populacija. Kako bi se osiguralo da su liječnici koji propisuju lijek upoznati s time, u informacije o lijeku bit će dodane informacije o farmakokinetici u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (intravenski put primjene) i sniženju doze u bolesnika s blagom do umjerenom respiratornom insuficijencijom te insuficijencijom jetre (peroralni put).

U pogledu dostupnih podataka, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika primjene lormetazepama ostaje povoljan, ali da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže lormetazepam 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 lormetazepam, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar lormetazepam 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 lormetazepam.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i otisnut masnim slovima, a izbrisani tekst je ~~prekrižen~~)

- Dio 4.2

Sljedeći tekst potrebno je dodati lijekovima za primjenu kroz usta:

U bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom respiratornom insuficijencijom ili insuficijencijom jetre, potrebno je razmotriti sniženje doze.

- Dio 4.4

Sljedeći tekst potrebno je dodati lijekovima za primjenu u venu:

Farmakokinetički podaci o primjeni jedne doze lormetazepama u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre su ograničeni. Smanjeni klirens iz plazme u tih bolesnika dovodi do prosječno dvostrukog povećanja maksimalne koncentracije i sistemske izloženosti (AUC) nakon p.o. primjene 0,03 mg/kg, a AUC je bio povećan za približno 50% nakon i.v. primjene 0,015 mg/kg. Međutim, nema dostupnih farmakokinetičkih podataka iz kliničkih ispitivanja o ponovljenom doziranju lormetazepama u ove populacije bolesnika.

Preporučuje se oprezno liječiti bolesnike s teškom insuficijencijom jetre, jer benzodiazepini mogu izazvati encefalopatiju.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan i otisnut masnim slovima, a izbrisani tekst je ~~prekrižen~~)

- Dio 3.

Sljedeći tekst potrebno je dodati lijekovima za primjenu u venu:

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre opažene su više razine lijeka. Preporučuje se oprezno liječiti bolesnike s teškim zatajivanjem jetre.

Sljedeći tekst potrebno je dodati lijekovima za primjenu kroz usta:

U bolesnika s blagim do umjerenim poteškoćama s disanjem ili u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, potrebno je razmotriti sniženje doze.

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a 23. rujna 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	07. studenog 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	06. siječnja 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

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

A túladagolást követően jelentkező légzésdepresszió és kóma a lormetazepám fontos és azonosított kockázatait képezik. E kockázatok minimalizálása érdekében különleges betegcsoportok esetében megfontolandó az adag csökkentése. Annak érdekében, hogy a gyógyszert rendelőkben ez tudatosuljon, az enyhe és közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekkel kapcsolatos farmakokinetikai információkat (intravénás alkalmazás), valamint az enyhe és közepsúlyos légzési elégtelenségben és májelégtelenségben szenvedő betegeknél az adag csökkentésére (orális alkalmazás) vonatkozó információt fel kell tüntetni a készítmény kísérőirataiban.

Ezért a lormetazepám vonatkozásában rendelkezésre álló adatokat tekintetbe véve a PRAC úgy határozott, hogy a lormetazepám előny-kockázat profilja továbbra is kedvezőnek minősül, de a lormetazepámot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak változtatásai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek a módosításának az indoklása

A lormetazepámra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh az a véleménye, hogy a lormetazepámot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

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

- 4.2 pont

Az alábbi szöveget kell feltüntetni az orális alkalmazásra szánt készítményeknél:

Enyhe és közép súlyos, krónikus légzési elégtelenségben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknel megfontolandó az adag csökkentése.

- 4.4 pont

Az alábbi szöveget kell feltüntetni az intravénás alkalmazásra szánt készítményeknél:

Enyhe és közép súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknel a lormetazepám egyszeri adagjának alkalmazásával kapcsolatos farmakokinetikai adatok korlátozottak. Az ezeknel a betegeknel tapasztalható csökkent plazma-clearance a maximális koncentráció átlagosan és a szisztémás expozíció (AUC) kétszeres növekedését eredményezi 0,03 mg/kg orális alkalmazását követően, míg az AUC 50%-kal emelkedik 0,015 mg/kg intravénás alkalmazása után. E betegpopuláció vonatkozásában azonban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálatokból származó farmakokinetikai adat a lormetazepám ismételt adagolásával kapcsolatban.

A súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek kezelésénél elővigyázatosság javasolt, mivel a benzodiazepinek encephalopathiát válthatnak ki.

A betegájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és félkövér betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

- 3. pont

Az alábbi szöveget kell feltüntetni az intravénás alkalmazásra szánt készítményeknél:

Enyhe és közép súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel magasabb gyógyszer szintet észleltek. A súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek kezelésénél elővigyázatosság javasolt.

Az alábbi szöveget kell feltüntetni az orális alkalmazásra szánt készítményeknél:

Enyhe és közép súlyos légzési nehezítettségben vagy májkárosodásban szenvedő betegeknel megfontolandó az adag csökkentése.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása	2015. szeptember 23. – CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. november 07.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 06.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir lormetazepam, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Öndunarbæling og dá í kjölfar ofskömmtnar eru mikilvægir áhættuþættir sem bent hefur verið á í tengsum við lormetazepam. Til þess að lágmarka þessa áhættuþætti skal íhuga að minnka skammta hjá sérstökum sjúklingahópum. Til þess að tryggja að þeim sem ávísa lyfinu sé kunnugt um þetta skal bæta upplýsingum um lyfjahvörf hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifarstarfsemi (lyfjagjöf í bláæð) og um minnkun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta öndunar- og lifarstarfsemi (inntaka) við upplýsingar varðandi lyfið.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga veitti PRAC jákvætt mat á ávinningi og áhættu hvað varðar lormetazepam en breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja, sem innihalda lormetazepam, eru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir lormetazepam telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjunum, sem innihalda virka efnið lormetazepam sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

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

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, ~~stríkað~~ yfir texta sem hefur verið eytt)

- Kaffli 4.2

Bæta skal eftirfarandi texta við fyrir lyf til inntöku:

Hjá sjúklingum með mjög sjaldgæfa væga eða í meðallagi alvarlega langvinna öndunarskerðingu eða skerta lifrarstarfsemi skal íhuga að minnka skammta.

- Kaffli 4.4

Bæta skal eftirfarandi texta við fyrir lyf til notkunar í bláæð:

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahlvörf liggja fyrir hvað varðar staka skammta af lormetazepam hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Minnkuð blóðvökvaúthreinsun hjá þessum sjúklingum leiðir að meðaltali til 2-faldrar aukningar á hámarksþéttni og altækri úthreinsun (AUC) eftir inntöku 0,03 mg/kg og AUC jókst um u.þ.b. 50 % eftir lyfjagjöf í bláæð sem nam 0,015 mg/kg. Hins vegar liggja engar upplýsingar um lyfjahlvörf fyrir úr klínískum rannsóknum hvað varðar endurtekna skammta lormetazepams hjá þessum sjúklingahópi.

Ráðlagt er að sýna aðgát við meðhöndlun sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi þar sem benzódíazepín kunna að valda heilakvilla.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, ~~stríkað~~ yfir texta sem hefur verið eytt)

- Kaffli 3

Bæta skal eftirfarandi texta við fyrir lyf til notkunar í bláæð:

Hærri lyfjagildi mældust hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Ráðlagt er að sýna aðgát við meðhöndlun sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Bæta skal eftirfarandi texta við fyrir lyf til inntöku:

Hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla öndunarerfiðleika eða sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi skal íhuga að minnka skammta.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykkt CMDh á niðurstöðunni:	23. september 2015 - CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	7. nóvember 2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	6. janúar 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

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

Depressione respiratoria e coma a seguito di un sovradosaggio sono rischi noti e importanti di lormetazepam. Per ridurre al minimo tali rischi si deve considerare una riduzione della dose in popolazioni particolari. Per garantire che i medici prescrittori siano consapevoli di questo, nelle informazioni sul medicinale devono essere aggiunte informazioni sulla farmacocinetica nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (somministrazione per via endovenosa) e sulla riduzione della dose nei pazienti con insufficienza respiratoria da lieve a moderata e insufficienza epatica (via orale).

Alla luce dei dati disponibili, il PRAC ritiene che il rapporto beneficio/rischio di lormetazepam sia ancora favorevole, ma che le variazioni alle informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti lormetazepam siano garantite.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

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

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

Allegato II

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

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo cancellato barrato)

Paragrafo 4.2

Il testo seguente deve essere aggiunto ai medicinali destinati all'uso orale:

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da lieve a moderata o insufficienza epatica, si deve considerare una riduzione della dose.

- Paragrafo 4.4

Il testo seguente deve essere aggiunto ai medicinali destinati all'uso endovenoso:

I dati di farmacocinetica con dosi singole di lormetazepam in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata sono limitati. La ridotta clearance plasmatica in questi pazienti determina un aumento medio di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione sistemica (AUC) dopo somministrazione p.o. di 0,03 mg/kg e un aumento dell'AUC di circa il 50 % dopo somministrazione e.v. di 0,015 mg/kg. Tuttavia, non sono disponibili dati farmacocinetici di studi clinici sulla somministrazione ripetuta di lormetazepam in questa popolazione di pazienti.

Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con severa insufficienza epatica, perché le benzodiazepine possono far precipitare un'encefalopatia.

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (Nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo cancellato barrato)

Paragrafo 3

Il testo seguente deve essere aggiunto ai medicinali destinati all'uso endovenoso:

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata sono stati osservati livelli più elevati del farmaco. Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con severa insufficienza epatica.

Il testo seguente deve essere aggiunto ai medicinali destinati all'uso orale:

Nei pazienti con difficoltà respiratoria da lieve a moderata o pazienti con compromissione epatica, si deve considerare una riduzione della dose.

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	- Riunione del CMDh del 23 settembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	07 novembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	06 gennaio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Svarbi nustatyta rizika vartojant lormetazepamo yra kvėpavimo slopinimas ir koma perdozavus. Šiai rizikai sumažinti reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę specialioms populiacijoms. Siekiant apie tai informuoti šį vaistinių preparatų skiriančius asmenis, į vaistinio preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti informaciją apie farmakokinetiką pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (leidžiant į veną), ir dozės sumažinimą pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kvėpavimo nepakankamumas ir kepenų nepakankamumas (vartojant per burną).

Atsižvelgdamas į turimus duomenis, *PRAC* laikėsi nuomonės, kad lormetazepamo naudos ir rizikos santykis išlieka palankus, bet reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra lormetazepamo, 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 pažymėjimų sąlygas

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

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra lormetazepamo, 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, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

- 4.2 skyrius

Toliau nurodyta formuluotė turi būti įtraukta į vaistinių preparatų, skirtų vertoti per burną, informaciją.

Reikia apsvastyti galimybę sumažinti dozę pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo lėtinis kvėpavimo nepakankamumas arba kepenų nepakankamumas.

- 4.4 skyrius

Toliau nurodyta formuluotė turi būti įtraukta į vaistinių preparatų, skirtų leisti į veną, informaciją:

Farmakokinetikos duomenų, skiriant vienkartinę lormetazepamo dozę pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, yra nedaug. Šiems pacientams dėl sumažėjusio vaisto klirenso iš plazmos po 0,03 mg/kg kūno svorio dozės vartojimo per burną vidutiniškai 2 kartus padidėjo didžiausioji koncentracija ir sisteminė ekspozicija (AUC rodiklis), o po 0,015 mg/kg kūno svorio dozės vartojimo į veną AUC padidėjo apie 50 %. Tačiau klinikiniais tyrimais nustatytų farmakokinetikos duomenų šiai pacientų populiacijai skiriant kartotines lormetazepamo dozes nėra.

Rekomenduojama pacientus, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, gydyti atsargiai, nes benzodiazepinai gali pagreitinti encefalopatijos pasireiškimą.

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

- 3 skyrius

Toliau nurodyta formuluotė turi būti įtraukta į vaistinių preparatų, skirtų leisti į veną, informaciją:

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, nustatyta didesnė vaisto koncentracija. Rekomenduojama pacientus, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, gydyti atsargiai.

Toliau nurodyta formuluotė turi būti įtraukta į vaistinių preparatų, skirtų vertoti per burną, informaciją:

Reikia apsvastyti galimybę sumažinti dozę pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kvėpavimo sutrikimas, bei pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. rugsėjo mėn. 23 d. - <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. lapkričio mėn. 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. sausio mėn. 6 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Elpošanas nomākums un koma pēc pārdozēšanas ir nozīmīgi identificētie lormetazepāma riski. Lai mazinātu šos riskus, jāapsver devas samazināšana īpašām pacientu grupām. Lai nodrošinātu zāļu parakstītāju informētību, zāļu informācija jāpapildina ar informāciju par farmakokinētiku pacientiem ar vieglu un vidēji smagu aknu mazspēju (intravenozās ievadīšana) un devas samazināšanu pacientiem ar vieglu un vidēji smagu elpošanas mazspēju un aknu mazspēju (iekšķīga lietošana).

Ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka lormetazepāma ieguvuma un riska līdzsvars joprojām ir labvēlīgs, bet izmaiņas lormetazepāmu saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

- 4.2. apakšpunkts

Zālēm, kas paredzētas iekšķīgai lietošanai, jāiekļauj šāds formulējums:

Pacientiem ar vieglu un vidēji smagu hronisku elpošanas mazspēju vai aknu mazspēju jāapsver devas samazināšana.

- 4.4. apakšpunkts

Zālēm, kas paredzētas intravenozai lietošanai, jāiekļauj šāds formulējums:

Farmakokinētikas dati par lormetazepāma vienas devas lietošanu pacientiem ar vieglu un vidēji smagu aknu mazspēju ir ierobežoti. Samazinātais klīrenss plazmā šiem pacientiem izraisīja maksimālās koncentrācijas un sistēmiskās iedarbības (AUC) palielināšanos vidēji 2 reizes pēc 0,03 mg/kg iekšķīgas lietošanas un AUC palielināšanos par aptuveni 50% pēc 0,015 mg/kg i.v. ievadišanas. Tomēr farmakokinētikas dati no klīniskajiem pētījumiem par lormetazepāma atkārtotu devu lietošanu šajā pacientu populācijā nav pieejami.

Pacientus ar smagu aknu mazspēju ieteicams ārstēt piesardzīgi, jo benzodiazepīni var veicināt encefalopātiju.

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

- 3. punkts

Zālēm, kas paredzētas intravenozai lietošanai, jāiekļauj šāds formulējums:

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja augstāku zāļu koncentrāciju. Pacientus ar smagu aknu mazspēju ieteicams ārstēt piesardzīgi.

Zālēm, kas paredzētas iekšķīgai lietošanai, jāiekļauj šāds formulējums:

Pacientiem ar vieglu un vidēji izteiktu apgrūtinātu elpošanu vai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāapsver devas samazināšana.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada 23. septembris – <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nodošana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 7. novembris
Vienošānās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 6. janvāris

Anness I

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

Konkluzjonijiet xjentifiċi

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

Tnaqqis respiratorju u koma wara doża eċċessiva huma riskji identifikati importanti għal lormetazepam. Sabiex jiġi mminimizzati dawn ir-riskji, tnaqqis fid-doża f'popolazzjonijiet speċjali għandu jiġi kkunsidrat. Sabiex jiġi żgurat li daww li jaġtu riċetta jkunu konxji minn dan, l-informazzjoni dwar il-farmakokinetika f'pazjenti b'insuffiċjenza ħafifa sa moderata tal-fwied (għoti minn ġol-vini) u tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'insuffiċjenza respiratorja ħafifa sa moderata u insuffiċjenza tal-fwied (għoti orali), għandhom jiżdiedu mal-informazzjoni tal-prodott.

Fid-dawl tad-dejta disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' lormetazepam jibqa' favorevoli iżda l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom lormetazepam huma ġġustifikati.

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

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq

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

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom lormetazepam huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (kitba ġdida b'sinjal taħtha u b'tipa grassa, kitba mhassra b'sinjal-ġo-fiha)

- Sezzjoni 4.2

Il-kitba li ġejja għandha tizdied għall-prodotti maħsuba għal użu orali:

Għal pazjenti b'insuffiċjenza respiratorja kronika hafifa sa moderata jew insuffiċjenza tal-fwied, tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat.

- Sezzjoni 4.4

Il-kitba li ġejja għandha tizdied ma' prodotti maħsuba għal użu għal ġol-vini:

Hemm dejta farmakokinetika limitata dwar dożaġġ wiehed ta' lormetazepam f'pazjenti b'insuffiċjenza hafifa sa moderata tal-fwied. It-tnaqqis fit-tnehhija tal-plażma f'dawn il-pazjenti twassal għal zieda medja tad-doppju tal-konċentrazzjoni massima u esponiment sistemiku (AUC) p.o. wara l-ghoti ta' 0.03 mg/kg, u AUC żdiedet b'madwar 50% wara għoti IV ta' 0.015 mg/kg. Madankollu, m'hemm l-ebda dejta farmakokinetika disponibbli minn provi kliniċi huma disponibbli fir-rigward ta' dożaġġ ripetut ta' lormetazepam f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Hu rakkomandat li tikkura pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-fwied b'kawtela, għax benzodiazepines jistgħu jikkawżaw enċefalopatija.

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (kitba ġdida b'sinjal taħtha u b'tipa grassa, kitba mhassra b'sinjal-ġo-fiha)

- Sezzjoni 3

Il-kitba li ġejja għandha tizdied ma' prodotti maħsuba għal użu għal ġol-vini:

Livelli oghla tal-mediċini ġew osservati f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-fwied. Hu rakkomandat biex tikkura pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-fwied b'kawtela.

Il-kitba li ġejja għandha tizdied għall-prodotti maħsuba għal użu orali:

Għal pazjenti b'diffikultajiet hġief sa moderati fit-tehid tan-nifs jew pazjenti b'indeboliment tal-fwied, tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat.

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	23 ta' Settembru, 2015 - Laqgħa tas-CMDh
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	07 ta' Novembru, 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	06 ta' Jannar, 2016

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

Ademhalingsdepressie en coma zijn belangrijke geïdentificeerde risico's die na een overdosis lormetazepam kunnen optreden. Om deze risico's te minimaliseren moet bij speciale populaties een dosisreductie worden overwogen. Om ervoor te zorgen dat voorschrijvende artsen zich hiervan bewust zijn, wordt aan de productinformatie informatie over de farmacokinetiek bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (intraveneuze toedieningsweg) en over dosisreductie bij patiënten met een lichte tot matige ademhalingsinsufficiëntie en leverinsufficiëntie (orale toediening) toegevoegd.

Gezien de beschikbare gegevens was de PRAC van mening dat de baten-risicoverhouding van lormetazepam gunstig blijft, maar dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die lormetazepam bevatten gerechtvaardigd zijn.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lormetazepam is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) lormetazepam bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die lormetazepam 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 4.2

De volgende bewoording moet worden toegevoegd aan producten die voor oraal gebruik bedoeld zijn:

Bij patiënten met een lichte tot matige chronische respiratoire insufficiëntie of leverinsufficiëntie moet een dosisreductie worden overwogen.

- Rubriek 4.4

De volgende bewoording moet worden toegevoegd aan producten die voor intraveneus gebruik bedoeld zijn:

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar met betrekking tot enkelvoudige dosering van lormetazepam bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. De verminderde plasmaklaring bij deze patiënten leidt tot een gemiddeld 2-voudige stijging van de maximale concentratie en de systemische blootstelling (AUC) na toediening p.o. van 0,03 mg/kg en de AUC steeg met ongeveer 50% na i.v. toediening van 0,015 mg/kg. Er zijn bij deze patiëntenpopulatie echter geen farmacokinetische gegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar met betrekking tot herhaalde dosering van lormetazepam.

Het verdient aanbeveling patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie met de nodige voorzichtigheid te behandelen, omdat benzodiazepinen de symptomen van encefalopathie kunnen versnellen.

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

- Rubriek 3

De volgende bewoording moet worden toegevoegd aan producten die voor intraveneus gebruik bedoeld zijn:

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis werden hogere geneesmiddelwaarden waargenomen. Het wordt aanbevolen om patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie met de nodige voorzichtigheid te behandelen.

De volgende bewoording moet worden toegevoegd aan producten die voor oraal gebruik bedoeld zijn:

Bij patiënten met lichte tot matige ademhalingsproblemen of bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet een verlaging van de dosis worden overwogen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	23 september 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	7 november 2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 januari 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

Svekket åndedrett og koma etter overdose er viktige identifiserte risikoer for lormetazepam. For å minimere disse risikoene, skal dosereduksjon i spesielle populasjoner vurderes. For å sikre at forskrivere kjenner til dette skal informasjon om farmakokinetikken hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (intravenøs administrering), og dosereduksjon hos pasienter med lett til moderat nedsatt respirasjonsfunksjon og nedsatt leverfunksjon (oral tilførselsvei), legges til i produktinformasjonen.

I lys av de tilgjengelige dataene, vurderte PRAC at nytte/risiko-balansen av lormetazepam var positiv, men at det var grunnlag for å oppdatere produktinformasjonen for lormetazepam.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

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

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder lormetazepam er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer 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 aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i halvfet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

- Pkt. 4.2

Følgende tekst skal legges til i produkter ment for oral bruk:

En dosereduksjon skal vurderes til pasienter med lett til moderat kronisk nedsatt respirasjonsfunksjon eller nedsatt leverfunksjon.

- Pkt. 4.4

Følgende tekst skal legges til i produkter ment for intravenøs bruk:

Det er en begrenset med farmakokinetiske data vedrørende enkeltdosering av lormetazepam til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Den reduserte plasmaclearancen hos disse pasientene fører til en gjennomsnittlig dobling av maksimal konsentrasjon og systemisk eksponering (AUC) etter peroral administrering av 0,03 mg/kg, og AUC økte med ca. 50 % etter intravenøs administrering av 0,015 mg/kg. Det er imidlertid ingen tilgjengelige farmakokinetiske data fra kliniske studier vedrørende gjentatt dosering med lormetazepam i denne pasientpopulasjonen.

Det anbefales at pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon behandles med forsiktighet, ettersom benzodiazepiner kan fremskynde encefalopati.

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

- Avsnitt 3

Følgende tekst skal legges til i produkter ment for intravenøs bruk:

Høyere legemiddelnivåer ble observert hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det anbefales at pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon behandles med forsiktighet.

Følgende tekst skal legges til i produkter ment for oral bruk:

En dosereduksjon skal vurderes for pasienter med lette til moderate pustevansker eller pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	23. september 2015 - CMDh møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalmyndigheter:	07. november 2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	06. januar 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

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

ryzyko wystąpienia depresji oddechowej lub śpiączki wskutek przedawkowania lormetazepamu jest ważnym rodzajem ryzyka zidentyfikowanym w związku ze stosowaniem tej substancji. W celu zminimalizowania tego ryzyka należy rozważyć zmniejszenie dawki w szczególnych grupach pacjentów. Aby zapewnić, że lekarze przepisujący lek są tego świadomi, należy uzupełnić informację o produkcie o wskazówki dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (podawanie dożylne) oraz zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością oddechową i niewydolnością wątroby (podawanie doustne).

Wobec dostępnych danych Komitet PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla lormetazepamu jest pozytywny, lecz uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających lormetazepam.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

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

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinny zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające lormetazepam są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

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

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki produktu leczniczego (nowy tekst podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

- Punkt 4.2

Należy dodać do produktów przeznaczonych do stosowania doustnego następujące sformułowanie:

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością oddechową lub z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki.

- Punkt 4.4

Należy dodać do produktów przeznaczonych do stosowania dożylnego następujące sformułowanie:

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki lormetazepamu w pojedynczym dawkowaniu u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Zmniejszony klirens osoczowy u tych pacjentów prowadzi do średnio 2-krotnego zwiększenia maksymalnego stężenia i ekspozycji układowej (AUC) po podaniu doustnym 0,03 mg/kg, a po podaniu dożylnym 0,015 mg/kg AUC wzrosło o około 50%. Jednakże nie ma dostępnych danych z badań klinicznych, dotyczących farmakokinetyki po wielokrotnym podaniu lormetazepamu w tej grupie pacjentów.

Zaleca się zachowanie ostrożności w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ benzodiazepiny mogą spowodować encefalopatię.

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

- Punkt 3

Należy dodać do produktów przeznaczonych do stosowania dożylnego następujące sformułowanie:

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby odnotowano wyższe stężenia leku. Zaleca się zachowanie ostrożności w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Należy dodać do produktów przeznaczonych do stosowania doustnego następujące sformułowanie:

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi trudnościami w oddychaniu lub z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w dniu 23 września 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	07 listopada 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	06 stycznia 2016 r.

Anexo I

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

Conclusões científicas

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

A depressão respiratória e o coma após uma sobredosagem são riscos identificados importantes relativos ao lormetazepam. A fim de minimizar estes riscos, deve considerar-se a redução da dose em populações especiais. Para assegurar que os prescritores estão cientes deste facto, as informações sobre a farmacocinética em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (via de administração intravenosa) e sobre a redução da dose em doentes com insuficiência respiratória e insuficiência hepática ligeiras a moderadas (via oral) serão acrescentadas na informação relativa ao medicamento.

Tendo em conta os dados disponíveis, o PRAC considerou que o perfil de benefício-risco do lormetazepam mantém-se favorável mas que são necessárias alterações nas informações dos medicamentos contendo lormetazepam.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao lormetazepam, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco dos medicamentos contendo a substância ativa lormetazepam é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo lormetazepam estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (novo texto sublinhado e em negrito, texto eliminado ~~riscado~~)

- Secção 4.2

Deve acrescentar-se o texto seguinte em medicamentos indicados para via oral:

Em doentes com insuficiência respiratória crónica ligeira a moderada ou insuficiência hepática crónica ligeira a moderada deverá considerar-se uma redução da dose.

- Secção 4.4

Deve acrescentar-se o texto seguinte em medicamentos indicados para via intravenosa:

Existem dados farmacocinéticos limitados a respeito da administração de doses únicas de lormetazepam em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. A diminuição da depuração plasmática nestes doentes produz um aumento médio duas vezes superior da concentração máxima e da exposição sistémica (AUC) após a administração oral de 0,03 mg/kg e a AUC aumentou cerca de 50% após a administração intravenosa de 0,015 mg/kg. Contudo, não estão disponíveis dados farmacocinéticos de ensaios clínicos a respeito da administração de doses repetidas de lormetazepam nesta população de doentes.

Recomenda-se que os doentes com insuficiência hepática grave sejam tratados com precaução, dado que as benzodiazepinas podem precipitar encefalopatia.

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

- Secção 3

Deve acrescentar-se o texto seguinte em medicamentos indicados para via intravenosa:

Observaram-se níveis mais elevados do medicamento em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Recomenda-se que os doentes com insuficiência hepática grave sejam tratados com precaução.

Deve acrescentar-se o texto seguinte em medicamentos indicados para via oral:

Em doentes com dificuldade respiratória ligeira a moderada ou doentes com compromisso hepático deverá considerar-se uma redução da dose.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	23 de setembro de 2015 - Reunião do CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	07 de novembro de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	06 de janeiro de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

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

Detresa respiratorie și coma în urma supradozajului reprezintă riscuri importante identificate pentru lormetazepam. În vederea reducerii la minimum a acestor riscuri, trebuie luată în considerare reducerea dozei la grupe speciale de pacienți. Pentru a asigura faptul că medicii prescriptori cunosc acest lucru, în cadrul informațiilor referitoare la produs trebuie adăugate informații privind farmacocinetica la pacienți cu insuficiență ușoară până la moderată (calea intravenoasă de administrare) și reducerea dozei la pacienții cu insuficiență respiratorie ușoară până la moderată și insuficiență hepatică (calea orală).

Având în vedere datele disponibile, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru lormetazepam rămâne favorabil, dar modificările informațiilor referitoare la produs pentru **medicamentele care conțin lormetazepam** sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

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

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

Anexa II

Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentele autorizate la nivel național

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou subliniat și aldin, textul eliminat ~~tăiat cu o linie~~)

- Punctul 4.2

Trebuie adăugat următorul text la produsele destinate administrării orale:

La pacienții cu insuficiență respiratorie cronică ușoară până la moderată sau cu insuficiență hepatică, trebuie luată în considerare reducerea dozei.

- Punctul 4.4

Trebuie adăugat următorul text la medicamentele destinate administrării intravenoase:

Datele de farmacocinetică privind administrarea unei doze unice de lormetazepam la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate. Clearance-ul plasmatic redus la acești pacienți determină o creștere medie de 2 ori a concentrației maxime și a expunerii sistemice (ASC) după administrarea pe cale orală a 0,03 mg/kg, iar ASC a fost mai crescută cu aproximativ 50% după administrarea i.v. a 0,015 mg/kg. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date de farmacocinetică din studiile clinice, cu privire la administrarea de doze repetate de lormetazepam la această grupă de pacienți.

Se recomandă tratarea cu prudență a pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece benzodiazepinele pot precipita apariția encefalopatiei.

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou subliniat și aldin, textul eliminat ~~tăiat cu o linie~~)

- Punctul 3

Trebuie adăugat textul următor la produsele destinate administrării intravenoase:

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată s-au observat concentrații de medicament mai crescute. Se recomandă tratarea cu prudență a pacienților cu insuficiență hepatică severă.

Trebuie adăugat textul următor la produsele destinate administrării orale:

La pacienții cu dificultăți de respirație ușoare până la moderate sau la pacienții cu insuficiență hepatică, trebuie luată în considerare reducerea dozei.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	23 septembrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	07 noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	06 ianuarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Respiračná depresia a kóma po predávkovaní sú dôležitými identifikovanými rizikami lormetazepamu. Z dôvodu minimalizácie týchto rizík sa má zvážiť zníženie dávky u osobitných populácií pacientov. Do informácií o lieku treba pridať informácie o farmakokinetických vlastnostiach u pacientov s miernou až stredne závažnou hepatickou insuficienciou (intravenózna cesta podania) a znížením dávky u pacientov s miernou až stredne závažnou respiračnou insuficienciou a hepatickou insuficienciou (perorálna cesta podania), aby sa zabezpečilo príslušné informovanie lekárov predpisujúcich tento liek.

Vzhľadom na dostupné údaje výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika lormetazepamu zostáva priaznivý, ale v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce lormetazepam sú potrebné zmeny.

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

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

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

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

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je podčiarknutý a s tučným písmom, odstránený text je ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.2

Pre lieky určené na perorálne používanie treba pridať nasledujúci text:

U pacientov s miernou až stredne závažnou chronickou respiračnou insuficienciou alebo hepatickou insuficienciou sa má zvážiť zníženie dávky.

- Časť 4.4

Pre lieky určené na intravenózne používanie treba pridať nasledujúci text:

K dispozícii sú iba obmedzené farmakokinetické údaje týkajúce sa podávania jednorazovej dávky lormetazepamu u pacientov s miernou až stredne závažnou hepatickou insuficienciou. Znížený plazmatický klírens u týchto pacientov vedie k priemerne 2-násobnému zvýšeniu maximálnej koncentrácie a systémovej expozície (AUC) po p.o. podaní dávky 0,03 mg/kg a parameter AUC sa zvýšil o približne 50 % po i.v. podaní dávky 0,015 mg/kg. Z klinických skúšaní však nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje týkajúce sa opakovaného podávania lormetazepamu v tejto populácii pacientov.

Pri liečbe pacientov so závažnou hepatickou insuficienciou sa odporúča postupovať opatrne, pretože benzodiazepíny môžu urýchliť vznik encefalopatie.

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je podčiarknutý a s tučným písmom, odstránený text je ~~prečiarknutý~~)

- Časť 3

Pre lieky určené na intravenózne používanie treba pridať nasledujúci text:

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením pečene sa pozorovali vyššie hladiny tohto lieku. Pri liečbe pacientov so závažnou poruchou činnosti pečene sa odporúča postupovať opatrne.

Pre lieky určené na perorálne používanie treba pridať nasledujúci text:

U pacientov s miernymi až stredne závažnými ťažkosťami s dýchaním alebo u pacientov s poruchou činnosti pečene sa má zvážiť zníženie dávky.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh 23. septembra 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. novembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. januára 2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

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

Respiratorna depresija in koma sta pomembni tveganji, ki so jih ugotovili pri prevelikem odmerjanju lormetazepama. Za zmanjšanje teh tveganj je treba pri posebnih skupinah bolnikov razmisliti o zmanjšanju odmerka. Za zagotavljanje obveščenosti predpisovalcev o tem je treba v informacije o zdravilu dodati podatke o farmakokinetiki pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco (intravenska pot uporabe) in zmanjšanju odmerka pri bolnikih z blago do zmerno respiratorno insuficienco ter jetrno insuficienco (peroralna pot uporabe).

Odbor PRAC je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da razmerje med tveganji in koristmi lormetazepama ostaja pozitivno, vendar so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo lormetazepam.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lormetazepam skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje učinkovino lormetazepam ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj 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 lormetazepam, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je podčrtano in okrepljeno, izbrisano besedilo pa ~~prečrtano~~)

- Poglavje 4.2

Zdravilom za peroralno uporabo je treba dodati naslednje besedilo:

Pri bolnikih z blago do zmerno kronično respiratorno insuficienco ali jetrno insuficienco je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

- Poglavje 4.4

Zdravilom za intravensko uporabo je treba dodati naslednje besedilo:

Farmakokinetični podatki o enkratnem odmerjanju lormetazepama pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco so omejeni. Zmanjšani očistek v plazmi pri teh bolnikih po peroralni uporabi 0,03 mg/kg povzroči povprečno 2-kratno povečanje največje koncentracije in sistemske izpostavljenosti (AUC), po intravenski uporabi 0,015 mg/kg pa se je vrednost AUC povečala za približno 50 %. Vendar farmakokinetični podatki iz kliničnih preskušanj o večkratnem odmerjanju lormetazepama pri tej skupini bolnikov niso na voljo.

Pri zdravljenju bolnikov s hudo jetrno insuficienco je priporočena previdnost, saj lahko benzodiazepini povzročijo encefalopatijo.

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

- Poglavje 3

Zdravilom za intravensko uporabo je treba dodati naslednje besedilo:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so opazili višje ravni zdravila. Pri zdravljenju bolnikov s hudo jetrno insuficienco (nezadostno zmogljivostjo) je priporočljiva previdnost.

Zdravilom za peroralno uporabo je treba dodati naslednje besedilo:

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi težavami z dihanjem ali bolnikih z okvaro jeter je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh – 23. september 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. januar 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för lormetazepam dras följande vetenskapliga slutsatser:

Andningsdepression och koma efter överdosering är viktiga identifierade risker för lormetazepam. För att minimera dessa risker bör dosminskning hos särskilda populationer övervägas. För att säkerställa att förskrivare är medvetna om detta, ska information om farmakokinetiken hos patienter med lätt till måttlig leversvikt (intravenös administreringsväg) och dossänkning hos patienter med lätt till måttlig andningssvikt och leversvikt (oral administreringsväg) läggas till i produktinformationen. Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna, ansåg PRAC att nytta-riskförhållandet fortfarande är gynnsamt men att ändringar i produktinformationen till läkemedel som innehåller lormetazepam var nödvändiga.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännanden för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för lormetazepam anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen lormetazepam är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

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

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

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

- Avsnitt 4.2

Följande ordalydelse ska läggas till för produkter avsedda för oral användning:

För patienter med lätt till måttlig kronisk andningssvikt eller leversvikt ska en dosminskning övervägas.

- Avsnitt 4.4

Följande ordalydelse ska läggas till för produkter avsedda för intravenös användning:

Det finns begränsade farmakokinetiska data om en enkeldos lormetazepam hos patienter med lätt till måttlig leversvikt. Minskad plasmaclearance hos dessa patienter leder till en i genomsnitt 2-faldig ökning av maximal koncentration och systemisk exponering (AUC) efter peroral administrering av 0,03 mg/kg och AUC ökade med cirka 50 % efter intravenös administrering av 0,015 mg/kg. Det finns emellertid inga farmakokinetiska data om upprepad dosering av lormetazepam till denna patientpopulation.

Det rekommenderas att patienter med grav leversvikt behandlas med försiktighet eftersom bensodiazepiner kan utlösa encefalopati.

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

- Avsnitt 3.

Följande ordalydelse ska läggas till för produkter avsedda för intravenös användning:

Högre läkemedelsnivåer observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas att patienter med grav leversvikt behandlas med försiktighet.

Följande ordalydelse ska läggas till för produkter avsedda för oral användning:

För patienter med lätta till måttliga andningssvårigheter eller patienter med nedsatt leverfunktion ska en dosminskning övervägas.

Bilaga III

Tidtabell för genomförandet av yttrandet

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	23 september 2015 – CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 november 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 januari 2016