



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 May 2015
EMA/272608/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation

Active substance: atenolol/chlortalidone

Procedure no.: PSUSA/00000260/201409



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 atenolol/chlortalidone the scientific conclusions are as follows:

Several sources of information have been reviewed for the assessment of the relationship between the administration of atenolol and the occurrence of drug-induced lupus. The drug safety database search retrieved one case which was the case at the origin of this signal with atenolol. This case was quite well documented with a compatible temporal relationship and a positive dechallenge after drug withdrawal. Furthermore, several literature articles describe the occurrence of drug-induced lupus with beta-blockers; two articles clearly describe case reports of drug-induced lupus in association with atenolol. In one case, a patient was diagnosed with lupus erythematosus about 3 years after atenolol initiation. Six months after discontinuation of atenolol, the skin rash disappeared and antihistone antibody subsided. Skin rash reappeared on rechallenge with atenolol for 3 days, suggesting a strong causal association between patient's symptoms and atenolol administration (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** also described a case of lupus erythematosus, occurring 18 months after atenolol initiation. After withdrawal of atenolol the patient's clinical symptoms disappeared and laboratory test results returned to normal, which strongly suggests the role of atenolol in inducing the syndrome (Gouet et al, 1986). There are also other articles that describe the occurrence of drug-induced lupus with other beta-blockers, which may suggest the presence of a common mechanism behind the occurrence of lupus erythematosus in this pharmacological drug class.

Therefore, in view of available data regarding signal of lupus erythematosus, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing atenolol/chlorthaldione were warranted.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

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 atenolol/chlortalidone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substances atenolol/chlortalidone 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 atenolol/chlortalidone 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.

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

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

- Section 4.8

[...]

Musculoskeletal and connective tissue disorders:

Not known: Lupus-like syndrome

[...]

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

- Section 4

[...]

Not known:

Lupus-like syndrome (a disease where the immune system produces antibodies that attacks mainly skin and joints)

[...]

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	May 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	20 June 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation type IA _{IN} by the Marketing Authorisation Holder):	20 August 2015

Приложение I

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

Научни заключения

Като се вземе предвид доклада на PRAC за оценка на ПДБ за атенолол/хлорталидон, научните заключения са, както следва:

Прегледани са няколко източници на информация за оценка на връзката между прилагането на атенолол и появата на лекарствено-индуциран лупус. В резултат на търсенето в базата данни на лекарствената безопасност е открит един случай, който е бил случаят в основата на този сигнал с атенолол. Случаят е доста добре документиран със сходна преходна връзка и положителна реакция след отнемане на лекарството. Освен това в няколко литературни статии се описва появата на лекарствено-индуциран лупус с бета-блокери; в две статии ясно са представени доклади за случаи на лекарствено-индуциран лупус във връзка с атенолол. В един случай, пациентът е бил диагностициран с лупус еритематозус около 3 години след започване на лечението с атенолол. Шест месеца след прекратяване на приема на атенолол, обривът по кожата изчезва и нивото на анти-хистоновите антитела спада. Кожен обрив се появява отново при подновяване на лечението с атенолол за 3 дни, което предполага убедителна причинно-следствена връзка между симптомите на пациента и прилагането на атенолол (McGuiness и съавт., 1997 *). Gouet и съавт.. ** също описват случай на лупус еритематозус, който настъпва 18 месеца след започване на лечението с атенолол. След отнемане на атенолола клиничните симптоми на пациента изчезват и резултатите от лабораторните изследвания се нормализират, което категорично показва ролята на атенолола при индуциране на синдрома (Gouet и съавт., 1986). Има и други статии, които описват появата на лекарствено-индуциран лупус с други бета-блокери, въз основа на което може да се предположи наличието на общ механизъм, отговорен за появата на лупус еритематозус в този фармакологичен клас лекарства.

Следователно, с оглед на наличните данни по отношение на сигнала на лупус еритематозус, PRAC смята, че измененията в информацията за продукта на лекарствените продукти, съдържащи атенолол/хлорталидон са оправдани.

* McGuiness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на изменение на условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за атенолол/хлорталидон CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активните вещества атенолол/хлорталидон, е благоприятно при предложените промени в информацията за продукта.

CMDh достига до позицията, че разрешенията за употреба на продукти от обхвата на настоящата единична оценка на ПДБ трябва да се изменят. В случаите, когато в ЕС в момента са разрешени или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване допълнителни лекарствени продукти, съдържащи атенолол/хлорталидон, CMDh препоръчва съответно изменение на такива разрешения за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на национално одобрените
лекарствени продукти**

Изменения, които да бъдат включени в съответните точки на кратките характеристики на продуктите (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан):

- Точка 4.8

[...]

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

С неизвестна честота: Лупус-подобен синдром

[...]

Изменения, които да бъдат включени в съответните точки на Листовката

- Точка 4

[...]

С неизвестна честота:

Лупус-подобен синдром (заболяване, при което имунната система произвежда антитела, които атакуват предимно кожата и ставите)

[...]

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на споразумението

Приемане на споразумението за CMDh:	май 2015 г., на заседание на CMDh
Предаване на националните компетентни органи на преводите на приложенията към споразумението:	20 юни 2015 г.
Изпълнение на споразумението от държавите членки (представяне на промяна от тип IA _{IN} от притежателя на разрешението за употреба):	20 август 2015 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny registrace

Vědecké závěry

S ohledem na zprávu o hodnocení výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti atenololu/chlortalidonu se dospělo k těmto vědeckým závěrům:

Za účelem posouzení souvislosti mezi podáváním atenololu a výskytem lupusu navozeného léky bylo přezkoumáno několik zdrojů informací. Při průzkumu databáze bezpečnosti humánních léčivých přípravků byl zjištěn jeden případ, který je původním případem tohoto bezpečnostního signálu u atenololu. Případ byl dobře zdokumentován s kompatibilní časovou souvislostí a odezněním problému po vysazení léku. Výskyt lupusu navozeného léky u beta-blokátorů navíc popisuje několik článků v literatuře. Dva články jasně popisují kazuistiky lupusu navozeného lékem v souvislosti s atenololem. V jednom případě byl u pacienta diagnostikován lupus erythematosus asi 3 roky po zahájení léčby atenololem. Za šest měsíců po vysazení atenololu kožní vyrážka vymizela a klesla hladina antihistaminových protilátek. Kožní vyrážka se 3 dny po opětovném nasazení atenololu znovu objevila, což naznačuje silnou příčinnou souvislost mezi příznaky pacienta a podáváním atenololu (McGuinness *et al.*, 1997*). Gouet *et al.*** také popsal případ lupus erythematosus, který se objevil 18 měsíců po zahájení léčby atenololem. Po vysazení atenololu klinické příznaky u pacienta vymizely a výsledky laboratorních testů se vrátily k normálním hodnotám, což silně svědčí o roli atenololu při navození tohoto syndromu (Gouet *et al.*, 1986). Výskyt lupusu navozeného léky u jiných beta-blokátorů popisují ještě další články, což může naznačovat existenci společného mechanismu, jakým tato farmakologická třída léků navozuje lupus erythematosus.

Proto se výbor PRAC z hlediska dostupných dat týkajících se signálu o lupus erythematosus domníval, že změny v informacích o přípravku jsou u léčivých přípravků obsahujících atenolol/chlortalidon oprávněné.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění s doporučením změny registrace

Na základě vědeckých závěrů týkajících se atenololu/chlortalidonu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivé látky atenolol/chlortalidon je příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že registraci přípravků spadajících do oblasti působnosti této jediné pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti je třeba změnit. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky obsahující atenolol/chlortalidon nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby tyto registrace byly odpovídajícím způsobem změněny.

Příloha II

**Dodatky k informacím o přípravku pro národně registrované léčivé
přípravky**

Dodatky k začlenění do relevantních bodů Souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý):

- Bod 4.8

[...]

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Není známo: Syndrom podobný lupusu

[...]

Dodatky k začlenění do relevantních bodů příbalové informace

- Bod 4

[...]

Není známo:

Syndrom podobný lupusu (onemocnění, kdy imunitní systém vytváří protilátky, které napadají zejména kůži a klouby)

[...]

Příloha III

Harmonogram uplatňování tohoto postoje

Harmonogram plnění dohody

Přijetí dohody skupinou CMDh:	zasedání skupiny CMDh v květnu 2015
Předání přeložených příloh této dohody příslušným vnitrostátním orgánům:	20. června 2015
Plnění dohody členskými státy (předložení změny typu IA _{IN} držitelem rozhodnutí o registraci):	20. srpna 2015

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for atenolol/chlortalidon har givet anledning til følgende videnskabelige konklusioner:

Der er gennemgået en række informationskilder med henblik på at vurdere sammenhængen mellem administration af atenolol og forekomsten af lægemiddelinduceret lupus. I databasen over lægemiddelsikkerhed fandtes ét tilfælde, som gav anledning til dette signal om atenolol. Det pågældende tilfælde var ganske veldokumenteret med forenelig tidsmæssig sammenhæng og positiv aflastning efter seponering af lægemidlet. Derudover er der i litteraturen beskrevet flere tilfælde af lægemiddelinduceret lupus med betablokkere. To artikler indeholder klare beskrivelser af case-rapporter om lægemiddelinduceret lupus i forbindelse med atenolol. I det ene tilfælde blev en patient diagnosticeret med lupus erythematosus omkring 3 år efter at være sat i behandling med atenolol. Seks måneder efter seponering af atenolol forsvandt hududslættet, og antihistone-antistofferne fortog sig. Ved genoptagelse af behandlingen med atenolol vendte hududslættet tilbage efter 3 dage, hvilket tyder på en stærk årsagssammenhæng mellem symptomerne og administration af atenolol (McGuiness et al, 1997*). Gouet et al.** beskrev ligeledes et tilfælde af lupus erythematosus, der optrådte 18 måneder efter initiering af behandling med atenolol. Efter seponering af atenolol forsvandt de kliniske symptomer, og laboratorieværdierne normaliseredes, en indikation af, at atenolol spiller en rolle ved induceringen af syndromet (Gouet et al, 1986). Andre artikler beskriver desuden forekomsten af lægemiddelinduceret lupus i forbindelse med andre betablokkere, hvilket kan være en indikation af, at der ligger en fælles mekanisme til grund for forekomsten af lupus erythematosus i sammenhæng med denne farmakologiske lægemiddelklasse.

På baggrund af de foreliggende data vedrørende signalet om lupus erythematosus skønnede PRAC, at en ændring af produktinformationen for lægemidler indeholdende atenolol/chlortalidon er nødvendig.

* McGuiness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På grundlag af de videnskabelige konklusioner for atenolol/chlortalidon finder CMDh benefit-risk-forholdet positivt for lægemidler indeholdende de aktive stoffer atenolol/chlortalidon, under forudsætning af, at de foreslåede ændringer af produktinformationen gennemføres.

CMDh er af den opfattelse, at markedsføringstilladelserne bør ændres som følge af denne ene PSUR-vurdering. I det omfang yderligere lægemidler indeholdende atenolol/chlortalidon på nuværende tidspunkt er godkendt i EU eller bliver underkastet fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring af de pågældende markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer til produktinformationen af de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante afsnit i produktresuméet (ny tekst understreget og i fed, slettet tekst gennemstreget):

- Punkt 4.8

[...]

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Ikke kendt: Lupuslignende syndrom

[...]

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante afsnit af indlægssedlen

- Punkt 4

[...]

Ikke kendt:

Lupuslignende syndrom (en sygdom, hvor immunsystemet producerer antistoffer, der angriber hovedsageligt hud og led)

[...]

Bilag III

Tidsplan for gennemførelse af denne holdning

Tidsplan for gennemførelse af aftalen

Vedtagelse af CMDh-aftalen:	CMDh's møde i maj 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de kompetente nationale myndigheder:	20. juni 2015
Gennemførelse af aftalen i medlemsstaterne (type IA _{IN} -ændringsansøgning indsendes af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	20. august 2015

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC über die PSUR für Atenolol/Chlortalidon wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Es wurden verschiedene Informationsquellen zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Verabreichung von Atenolol und dem Auftreten von arzneimittelinduziertem Lupus überprüft. Die Suche in der Datenbank zur Arzneimittelsicherheit brachte einen Fall hervor, bei dem es sich um den Fall handelte, der Ausgangspunkt dieses Signals im Zusammenhang mit Atenolol ist. Dieser Fall war recht gut dokumentiert, mit einem kompatiblen zeitlichen Zusammenhang und einer positiven Dechallenge nach dem Absetzen des Arzneimittels. Darüber hinaus beschreiben mehrere Artikel aus der Literatur das Auftreten von arzneimittelinduziertem Lupus im Zusammenhang mit Betablockern; zwei Artikel beschreiben eindeutig Fallberichte von arzneimittelinduziertem Lupus im Zusammenhang mit Atenolol. In einem Fall wurde bei einem Patienten ein Lupus erythematoses etwa 3 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Atenolol diagnostiziert. Sechs Monate nach dem Absetzen von Atenolol hatte sich der Hautausschlag zurückgebildet und die Histonantikörper waren gesunken. Der Hautausschlag trat nach einer dreitägigen Rechallenge mit Atenolol wieder auf, was auf einen deutlichen Kausalzusammenhang zwischen den Symptomen des Patienten und der Verabreichung von Atenolol hinweist (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** beschreiben ebenfalls einen Fall von Lupus erythematoses, der 18 Monate nach Beginn der Behandlung mit Atenolol aufgetreten war. Nach dem Absetzen von Atenolol verschwanden die klinischen Symptome des Patienten und die Ergebnisse der Laboruntersuchungen normalisierten sich, was deutlich auf eine Rolle von Atenolol bei der Induktion des Syndroms hinweist (Gouet et al, 1986). Es gibt zudem weitere Artikel, in denen das Auftreten von arzneimittelinduziertem Lupus im Zusammenhang mit anderen Betablockern beschrieben wird. Dies weist eventuell auf das Bestehen eines gemeinsamen Mechanismus hinter dem Auftreten von Lupus erythematoses in dieser pharmakologischen Arzneimittelklasse hin.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten in Bezug auf das Signal für Lupus erythematoses der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Atenolol/Chlortalidon enthalten, erforderlich sind.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC bei.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Atenolol/Chlortalidon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die die Wirkstoffe Atenolol/Chlortalidon enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen günstig ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieser einzelnen PSUR-Beurteilung sind, geändert werden sollten. Sofern weitere Arzneimittel, die Atenolol/Chlortalidon enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterzogen werden, empfiehlt die CMDh eine entsprechende Änderung dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

Änderungen, die in die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einzufügen sind (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen):

- Abschnitt 4.8

[...]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom

[...]

Änderungen, die in die relevanten Abschnitte der Packungsbeilage einzufügen sind

- Abschnitt 4

[...]

Nicht bekannt:

Lupus-ähnliches Syndrom (eine Erkrankung bei der das Immunsystem Abwehrstoffe bildet, die hauptsächlich die Haut und die Gelenke angreifen)

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	20. Juni 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung Typ IA _{IN} durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	20. August 2015

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβανομένης υπόψη της έκθεσης αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ατενολόλη/χλωροθαλιδόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αρκετές πηγές πληροφοριών επανεξετάστηκαν με σκοπό την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της χορήγησης της ατενολόλης και της εμφάνισης φαρμακοεπαγώμενου λύκου. Η έρευνα στη βάση δεδομένων για την ασφάλεια φαρμάκων ανέδειξε ένα περιστατικό η αιτία του οποίου ήταν η ατενολόλη. Το περιστατικό ήταν επαρκώς τεκμηριωμένο με συμβατό χρονικό συσχετισμό και με θετική έκβαση μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Επιπλέον, αρκετά άρθρα στη βιβλιογραφία περιγράφουν την εμφάνιση φαρμακοεπαγώμενου λύκου με βήτα-αποκλειστές. Δύο άρθρα μάλιστα περιγράφουν με σαφήνεια αναφορές περιστατικών φαρμακοεπαγώμενου λύκου σχετιζόμενου με την ατενολόλη. Σε ένα περιστατικό, ο ασθενής διαγνώσθηκε με ερυθματώδη λύκο 3 περίπου έτη μετά την έναρξη της χορήγησης ατενολόλης. Έξι μήνες μετά τη διακοπή της ατενολόλης, τα δερματικά εξανθήματα εξαφανίστηκαν και τα αντισώματα αντι-ιστόνης υποχώρησαν. Τα δερματικά εξανθήματα επανεμφανίστηκαν κατά την επαναχορήγηση της ατενολόλης επί 3 ημέρες, γεγονός το οποίο υποδηλώνει την ύπαρξη ισχυρής αιτιώδους σχέσης μεταξύ των συμπτωμάτων του ασθενή και της χορήγησης ατενολόλης (McGuinness et al, 1997*). Οι Gouet et al** περιέγραψαν επίσης ένα περιστατικό ερυθματώδους λύκου, το οποίο αναφέρθηκε 18 μήνες μετά την έναρξη της χορήγησης ατενολόλης. Μετά τη διακοπή της χορήγησης ατενολόλης τα κλινικά συμπτώματα του ασθενή εξαφανίστηκαν και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός το οποίο υποδηλώνει σαφώς τον ρόλο της ατενολόλης στην επαγωγή του συνδρόμου (Gouet et al, 1986). Ορισμένα άλλα άρθρα περιγράφουν επίσης την εμφάνιση του φαρμακοεπαγώμενου λύκου με άλλους βήτα-αποκλειστές, γεγονός το οποίο μπορεί να υποδηλώνει ότι στη συγκεκριμένη φαρμακολογική κλάση υπάρχει ένας κοινός μηχανισμός ο οποίος ευθύνεται για την εμφάνιση του ερυθματώδους λύκου .

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση σήματος ερυθματώδους λύκου, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ατενολόλη/χλωροθαλιδόνη.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. 353 1986 04 01

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ατενολόλη/χλωροθαλιδόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία ατενολόλη/χλωροθαλιδόνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) διατύπωσε τη γνώμη ότι, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης της ΕΠΠΑ, οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων πρέπει να τροποποιηθούν. Εάν υπάρχουν και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ατενολόλη/χλωροθαλιδόνη και διαθέτουν επί του παρόντος άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή πρόκειται να ξεκινήσουν διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν δεόντως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος των εθνικώς εγκεκριμένων
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης):

- Παράγραφος 4.8

[...]

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές: σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

[...]

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

- Παράγραφος 4

[...]

Μη γνωστές:

Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο (μία νόσος όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει αντισώματα κυρίως κατά του δέρματος και των αρθρώσεων)

[...]

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	20 Ιουνίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης τύπου IA _{IN} από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	20 Αυγούστου 2015

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

A la luz del informe de evaluación del PRAC sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) de atenolol/clortalidona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se han revisado varias fuentes de información para evaluar la relación entre la administración de atenolol y la incidencia del lupus inducido por medicamentos. La búsqueda en la base de datos de seguridad del fármaco ha revelado un caso, el mismo que originó esta señal de alerta para atenolol. Dicho caso estaba bien documentado, con una relación temporal compatible y una respuesta positiva tras la interrupción de la exposición al medicamento. Además, en varios artículos de la bibliografía publicada se describe la incidencia del lupus inducido por medicamentos a betabloqueantes; dos artículos que describen claramente informes de casos del lupus inducido por medicamentos en asociación con atenolol. En uno de los casos, a un paciente se le diagnosticó lupus eritematoso alrededor de 3 años después de iniciado el tratamiento con atenolol. Seis meses después de interrumpir el tratamiento con atenolol, el exantema desapareció y disminuyeron los anticuerpos antihistoma. El exantema volvió a manifestarse al reintroducir el tratamiento con atenolol durante 3 días, lo que indicaba una clara relación causal entre los síntomas del paciente y la administración de atenolol (McGuinness et al., 1997*). Gouet et al.** describieron también un caso de lupus eritematoso que se manifestó al cabo de 18 meses de iniciado el tratamiento con atenolol. Tras interrumpir el tratamiento con atenolol desaparecieron los síntomas clínicos del paciente y los resultados analíticos de las pruebas de laboratorio volvieron a registrar valores normales, lo que indica claramente el papel que juega atenolol en la inducción del síndrome (Gouet et al., 1986). Otros artículos describen la incidencia del lupus inducido por medicamentos con otros betabloqueantes, lo que podría indicar la presencia de un mecanismo común subyacente en la incidencia del lupus eritematoso en este grupo farmacológico.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles en relación con la señal de alerta del lupus eritematoso, el PRAC consideró necesarios estos cambios en la información del producto sobre los medicamentos que contienen atenolol/clortalidona.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

El CMDh concuerda con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para recomendar la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Basándose en las conclusiones científicas para atenolol/clortalidona, el CMDh considera que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen los principios activos atenolol/clortalidona es favorable, sujeta a los cambios propuestos en la información sobre el producto.

El CMDh acordó que las autorizaciones de comercialización de los productos en el ámbito de la evaluación de este único IPS deben modificarse. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contengan atenolol/clortalidona y estén actualmente autorizados en la UE o sujetos a 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 de medicamentos
autorizados por procedimiento nacional**

Modificaciones a incluir en las secciones correspondientes del Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y negrita, texto eliminado tachado):

- Sección 4.8

[...]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: Síndrome similar al lupus

[...]

Modificaciones a incluir en las secciones correspondientes del Prospecto

- Sección 4

[...]

Frecuencia no conocida:

Síndrome similar al lupus (una enfermedad en la que el sistema inmunológico produce anticuerpos que atacan principalmente a la piel y articulaciones)

[...]

Anexo III

Calendario para la aplicación de esta posición

Calendario para la aplicación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de mayo de 2015
Transmisión a las autoridades nacionales competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	20 de junio de 2015.
Aplicación del acuerdo por parte de los Estados miembros (presentación de la modificación de tipo IA _{IN} por el titular de la autorización de comercialización):	20 de agosto de 2015.

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee hindamisaruannet atenoolooli/kloortalidooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Atenoolooli manustamise ja ravimist põhjustatud luupuse seose hindamiseks on läbi vaadatud mitu teabeallikat. Ravimiohutuse andmebaasist leiti üks juhtum, millel atenoolooli kohta antud signaal põhineski. Juhtum on üsna hästi dokumenteeritud, sellel on sobiv ajaline seos ja reaktsioon kadus pärast ravi katkestamist. Lisaks kirjeldatakse mitmes artiklis ravimist põhjustatud luupuse teket beetablokaatorite kasutamisel; kahes artiklis kirjeldatakse selgelt teateid ravimist põhjustatud luupuse juhtude kohta, mis on seotud atenoolooliga. Ühel juhul diagnoositi patsiendil erütematoosluupus umbes 3 aastat pärast atenoolooli manustamise algust. Kuus kuud pärast atenooloolravi katkestamist nahalööve kadus ja histoonivastased antikehad taandusid. Kui atenoolooli manustati uuesti 3 päeval, ilmus nahalööve taas, mis viitab tugevale põhjuslikule seosele patsiendi sümptomite ja atenoolooli manustamise vahel (McGuinness *et al.*, 1997*). Gouet *et al.*** kirjeldasid ka üht erütematoosluupuse juhtu, mis leidis aset 18 kuud pärast atenooloolravi algust. Pärast atenooloolravi katkestamist kadusid patsiendi kliinilised sümptomid ja laborianalüüside tulemused normaliseerusid; see viitab tugevalt sellele, et atenooloolil on osa sündroomi tekkes (Gouet *et al.*, 1986). Leidub ka artikleid, milles kirjeldatakse ravimi põhjustatud luupuse teket muude beetablokaatorite kasutamisel; see võib viidata erütematoosluupuse ühise tekkemehhanismi olemasolule kõnealusel ravimiklassis.

Seetõttu oli ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee erütematoosluupuse signaali kohta olemasolevate andmete põhjal seisukohal, et atenoolooli/kloortalidooni sisaldavate ravimite ravimiteabe muudatused on põhjendatud.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööstusrühm nõustub ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Atenoolooli/kloortalidooni käsitlevate teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööstusrühm arvamusel, et toimeainena atenoolooli/kloortalidooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööstusrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kuivõrd atenoolooli/kloortalidooni sisaldavad ravimid on praegu Euroopa Liidus (EL) heaks kiidetud või nende kohta on ELis kavas läbi viia loaandmismenetlused, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööstusrühm teha nende müügilubades vastavad muudatused.

II lisa

Muutused riikliku müügiloaga ravimpreparaatide ravimiteabes

Muutused sisestamiseks ravimi omaduste kokkuvõtte vastavatesse lõikudesse (uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud):

- Lõik 4.8

[...]

Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused:

Teadmata: luupuse sarnane sündroom

[...]

Muutused sisestamiseks pakendi infolehe vastavatesse lõikudesse

- Lõik 4

[...]

Teadmata:

Luupuse sarnane sündroom (haigus, mille korral immuunsüsteemi poolt toodetud antikehad ründavad peamiselt nahka ja liigeseid)

[...]

III lisa

Selle seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühma kokkuleppe vastuvõtmine:	Koostöörühma 2015. aasta mai koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine riiklikele pädevatele asutustele:	20. juuni 2015. a.
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab IA _{IN} -tüüpi muudatuse taotluse):	20. august 2015. a.

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt atenolia/klortalidonia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Atenolin käyttämisen ja lääkkeestä johtuvan lupuksen esiintymisen välisen suhteen arvioinnissa on käytetty useita tiedonlähteitä. Lääkkeiden turvallisuutta koskevaan tietokantaan tehdyssä haussa löytyi yksi atenololiin liittyvän signaalin aiheuttanut tapaus. Tämä tapaus oli dokumentoitu melko hyvin; ajallinen suhde oli yhteensopiva ja lääkkeen lopettamisen ja uudelleenaloittamisen jälkeinen altistus oli positiivinen. Lisäksi kirjallisuudessa on useita artikkeleita, joissa kuvataan lääkkeen aiheuttaman lupuksen esiintymistä beetasalpaajien yhteydessä. Kahdessa artikkelissa kuvataan tapausselostuksia atenololiin liittyvästä lääkkeen aiheuttamasta lupuksesta. Yhdessä tapauksessa potilaalla diagnosoitiin lupus erythematosus kolmen vuoden kuluttua atenolin käytön aloittamisesta. Kuuden kuukauden kuluttua atenolin käytön lopettamisesta ihottuma hävisi ja histonivasta-ainepitoisuus pieneni. Ihottuma uusiutui, kun potilas altistettiin atenololille kolmen päivän ajan, mikä viittaa vahvaan syy-seuraussuhteeseen potilaan oireiden ja atenolin käyttämisen välillä (McGuiness et al., 1997*). Gouet et al.** kuvasivat myös lupus erythematosus -tapauksen, jossa ihottuma ilmeni 18 kuukauden kuluttua atenololilääkityksen aloittamisesta. Atenolin käytön lopettamisen jälkeen potilaan kliiniset oireet hävisivät ja laboratorioarvot palasivat normaaleiksi. Tämä viittaa vahvasti siihen, että atenololi aiheutti oireyhtymän (Gouet et al., 1986). On myös muita artikkeleita, joissa kuvataan lääkkeen aiheuttaman lupuksen esiintymistä muiden beetasalpaajien käytön yhteydessä. Tämä saattaa olla merkki siitä, että lupus erythematosuksen esiintymiseen tämän lääkeryhmän lääkkeiden yhteydessä vaikuttaa jokin yhteinen mekanismi.

Niinpä PRAC katsoi saatavissa olevien tietojen perusteella, jotka koskevat lupus erythematosukseen liittyvää signaalia, että atenolia/klortalidonia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

* McGuiness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

Lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Atenolia/klortalidonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) katsoo, että vaikuttavia aineita atenolia/klortalidonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, kunhan tuotetietoihin tehdään muutoksia.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin atenolia/klortalidonia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä on määrä hyväksyä tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että myös niiden myyntilupia muutetaan samalla tavalla.

Liite II

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden tuotetietoja koskevat
muutokset**

Muutokset valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on viivattu yli):

- Kohta 4.8

[...]

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Tuntematon: Lupuksen kaltainen oireyhtymä

[...]

Muutokset pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin

- Kohta 4

[...]

Tuntematon:

Lupuksen kaltainen oireyhtymä (sairaus, jossa immuunijärjestelmä tuottaa vasta-aineita, jotka kohdistuvat pääasiassa ihoa ja niveliä vastaan)

[...]

Liite III

Tämän kannan toteuttamisen aikataulu

Sopimuksen toteuttamisen aikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	CMDh:n toukokuussa 2015 pitämä kokous
Sopimuksen liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	20. kesäkuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltija toimittaa tyyppin IA _{IN} muutoshakemuksen):	20. elokuuta 2015

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'association aténolol/chlorthalidone, les conclusions scientifiques du CMDh sont les suivantes:

Plusieurs sources d'information ont été réexaminées en vue d'évaluer la relation entre l'administration d'aténolol et des cas de lupus d'origine médicamenteuse. La consultation de la base de données de sécurité des médicaments a permis de détecter un cas qui était le cas à l'origine de ce signalement pour l'aténolol. Ce cas était très bien documenté, avec une relation temporelle compatible et la mention d'une évolution positive après l'arrêt du médicament. En outre, plusieurs articles de la littérature décrivent des cas de lupus d'origine médicamenteuse en relation avec des bêtabloquants; deux articles décrivent clairement des cas signalés de lupus d'origine médicamenteuse en association avec l'aténolol. Dans un cas, un lupus érythémateux a été diagnostiqué chez un patient environ 3 ans après l'instauration du traitement par aténolol. Six mois après l'interruption du traitement par aténolol, l'éruption cutanée et les anticorps anti-histones se sont dissipés. L'éruption cutanée a réapparu pendant 3 jours à la reprise du traitement par aténolol, ce qui laisse à penser qu'il existe une forte relation causale entre les symptômes du patient et l'administration d'aténolol (McGuiness et al, 1997*). Dans Gouet et al.** , un cas de lupus érythémateux a aussi été décrit, celui-ci est survenu 18 mois après l'instauration du traitement par aténolol. Après l'interruption du traitement par aténolol, les symptômes cliniques du patient ont disparu et les résultats des tests de laboratoire sont revenus à la normale, ce qui suggère fortement que l'aténolol joue un rôle dans le déclenchement du syndrome (Gouet et al, 1986). Il existe également d'autres articles décrivant l'apparition de lupus d'origine médicamenteuse associés avec d'autres bêtabloquants, ce qui tendrait à indiquer qu'il existe un mécanisme commun responsable de l'apparition de lupus érythémateux dans cette classe pharmacologique de médicaments.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le signalement de lupus érythémateux, le PRAC a estimé que des modifications des informations sur le produit contenant l'association aténolol/chlorthalidone s'imposent.

* McGuiness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997 (37) 2 92 2 298 -9

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01. Epub 1986/04/01.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'association aténolol/chlorthalidone, le CMDh a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant l'association aténolol/chlorthalidone est favorable en ce qui concerne les modifications proposées de l'information sur le produit.

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

Annexe II

**Amendements de l'information produit de médicaments autorisés en
procédure nationale**

Amendements à inclure dans les rubriques correspondantes du Résumé des Caractéristiques du Produit (nouveau texte souligné et en gras, le texte supprimé est barré):

- Rubrique 4.8

[...]

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Fréquence indéterminée : Syndrome de type lupus

[...]

Amendements à inclure dans les rubriques correspondantes de la notice

- Rubrique 4

[...]

Fréquence indéterminée:

Syndrome de type lupus (une maladie où le système immunitaire produit des anticorps qui attaquent principalement la peau et les articulations)

[...]

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Réunion du CMDh de mai 2015
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes de l'accord:	le 20 juin 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification de type IA _{IN} par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	le jeudi 20 août 2015

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Za potrebe ocjene odnosa između primjene atenolola i nastupanja lupusa koji je induciran lijekom pregledano je nekoliko izvora. Pretraživanje baze podataka o sigurnosti lijeka donijelo je jedan slučaj čije je porijeklo bilo ovog signala s atenololom. Ovaj je slučaj prilično dobro dokumentiran s kompatibilnim temporalnim odnosom i postojao je podatak o nestanku nuspojave nakon prekida davanja lijeka (pozitivan dechallenge) nakon ustezanja lijeka. Nadalje, nekoliko članaka iz literature opisuje nastupanje lupusa induciranog lijekom u slučaju beta blokatora; dva članka jasno opisuju izvješća o slučajevima lupusa induciranog lijekom, a koji su povezani s atenololom. U jednom slučaju, bolesniku je dijagnosticiran lupus eritematosus otprilike 3 godine nakon početka terapije atenololom. Šest mjeseci nakon prekida uzimanja atenolola, nestao je osip na koži, a protutijela za antihiston bila su u opadanju. Kožni osip se ponovno pojavio kod ponovnog davanja lijeka atenolola tijekom 3 dana, što ukazuje na jaku posljedičnu vezu između simptoma bolesnika i primjene atenolola (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** također opisuju slučaj lupus eritematosusa koji je nastupio 18 mjeseci nakon početka terapije atenololom. Nakon ustezanja atenolola klinički simptomi bolesnika su nestali, a rezultati laboratorijskih testova vratili su se u normalu, što jasno ukazuje na ulogu atenolola u induciranju sindroma (Gouet et al, 1986). Prisutni su također drugi članci koji opisuju nastupanje lupusa induciranog lijekom s drugim beta blokatorima, što može ukazivati na prisutnost uobičajenih mehanizama u pozadini nastupanja lupus eritematosusa u farmakološkoj klasi lijeka.

Stoga, u podataka dostupnih vezano uz signal lupus eritematosusa, PRAC je zaključio da promjene u informacijama o proizvodu za lijekove koji sadrže atenolol/klortalidon su zajamčene.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37:2298-9

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh suglasan je sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za atenolol/klortalidon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji djelatne tvari atenolol/klortalidon povoljan, uz predložene izmjene informacija o proizvodu.

CMDh je mišljenja da odobrenja za stavljanje lijekova u promet trebaju varirati u dijelu ove jedne ocjene PSUR-a. Budući da su ostali lijekovi koji sadrže atenolol/klortalidon trenutno odobreni u EU ili su predmetom budućih postupaka odobrenja u EU, CMDh preporučuje da se takva odobrenja za stavljanje lijeka u promet primjereno variraju.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku za lijekove odobrene nacionalnim postupkom

Izmjene koje treba uključiti u odgovarajuće dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je potcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je precrtan):

- Dio 4.8

[...]

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Nepoznato: sindrom sličan lupusu

[...]

Izmjene koje treba uključiti u odgovarajuće dijelove Upute o lijeku

- Dio 4

[...]

Nepoznato:

Sindrom sličan lupusu (bolest u kojoj imunološki sustav proizvodi antitijela koja napadaju uglavnom kožu i zglobove)

[...]

Dodatak III

Vremenski raspored provedbe mišljenja

Vremenski raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u svibnju 2015.
Dostavljanje prijevoda priloga sporazumu nacionalnim nadležnim tijelima:	20. lipnja 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu tipa IA _{IN}):	20. kolovoza 2015.

I. Melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a PRAC által az atenololra/chlorthalidonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel kapcsolatos értékelő jelentést, a tudományos következtetések az alábbiak:

Számos információforrás áttekintésére került sor az atenolol alkalmazása és a gyógyszer indukálta lupus előfordulása közötti kapcsolat felderítése érdekében. A gyógyszerbiztonsági adatbázis kereső talált egy esetet, amely az atenolollal való jelzés kezdetekor való eset volt. Ez az eset elég jól dokumentált volt az összeegyeztethető időbeli kapcsolat és a gyógyszer megvonását követő pozitív dechallenge tekintetében. Továbbá a szakirodalomban számos cikk leírja a gyógyszer indukálta lupus béta-blokkolók melletti előfordulását; két cikk egyértelműen leírja a gyógyszer indukálta lupus esetleírását atenolollal összefüggésben.

Az egyik esetben a beteget lupus erythematosus-szal diagnosztizálták körülbelül 3 évvel az atenolol-kezelés megkezdését követően. Az atenolol-kezelés megszakítása után hat hónappal a bőrkiütés eltűnt és az anti-hisztin antitest szintje lepadt. A bőrkiütés újra megjelent az atenolol 3 napon keresztüli újradaadása (rechallenge) mellett, ami a beteg tünetei és az atenolol alkalmazása közötti erős oki kapcsolatra utal (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** szintén leírt egy lupus erythematosus esetet, amely az atenolol-kezelés megkezdése után 18 hónappal jelentkezett. Az atenolol megvonását követően a beteg klinikai tünetei megszűntek, és a laborvizsgálatok eredményei vissztértek a normálhoz, ami erősen utal az atenololnak a tünetegyüttes kiváltásában betöltött szerepére (Gouet et al, 1986). Rendelkezésre állnak egyéb cikkek, amelyek leírják a gyógyszer indukálta lupus más béta-blokkolók melletti előfordulását, amely utalhat a lupus erythematosus hátterében álló közös mechanizmus jelenlétére ennél a gyógyszercsoportnál.

Ezért a rendelkezésre álló, lupus erythematosusra utaló jelekre vonatkozó adatokat tekintetbe véve a PRAC úgy határozott, hogy az atenololt/chlorthalidont tartalmazó gyógyszerek terméktájékoztatóinak változtatásai indokoltak.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Szisztémás lupusz eritematózus *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. 1986:0401.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A atenololra/chlorthalidonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a atenolol/chlorthalidon tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR értékelés tárgykörébe tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. Amennyiben további, atenololt/chlorthalidont tartalmazó gyógyszerek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, vagy a jövőben kerülnek engedélyezésre az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy a rájuk vonatkozó forgalomba hozatali engedély is ennek megfelelően kerüljön módosításra.

II. Melléklet

**Nemzeti hatáskörben engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak
módosítása**

Az alkalmazási előírás megfelelő pontjainak módosítása (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva):

- 4.8 pont

[...]

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem ismert: Lupus-szerű szindróma

[...]

A betegtájékoztató megfelelő pontjainak módosítása:

- 4 pont

[...]

Nem ismert:

Lupusz-szerű szindróma (egy olyan betegség, amikor az immunrendszer ellenanyagokat termel, amelyek főként a bőrt és az ízületeket támadják meg)

[...]

III. Melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. májusi CMDh ülés
A megállapodás mellékletei fordításának továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. június 20.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (az IA _{IN} típusú módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2015. augusztus 20.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og grundvöllur breytinga á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Með hliðsjón af PRAC matsskýrslunni um PSUR fyrir atenólól/klórtalídón eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Farið hefur verið yfir upplýsingar úr mörgum áttum við mat á sambandinu á milli gjafar á atenólóli og lupus-fyrirkomu af völdum lyfjagjafar. Leit í lyfjaöryggisgagnagrunninum leiddi í ljós eitt tilvik en það var tilvikið sem orsakaði þessi atenólólváboð. Tilvikið var nokkuð vel skjalfest með samrýmanlegu tímabundnu sambandi og ástandi sem lagaðist eftir að töku lyfsins var hætt (e. positive dechallenge). Auk þess lýsa fjölmargar ritgreinar því að lupus hafi komið fram af við gjöf á beta blokkum; tvær greinar lýsa greinilega sjúkratilvikum þar sem lupus kemur fram í tengslum við atenólóllyfjagjöf. Í einu tilviki var sjúklingsgreindur með lupus erythematosus um 3 árum eftir fyrstu gjöf á atenólóli. Sex mánuðum eftir að gjöf á atenólóli var hætt að þá hurfu útbrotin á húð og antihistónmótefnin höfðnuðu. Húðútbrot komu aftur við lyfjagjöf á atenólóli að nýju (e. rechallenge) í 3 daga en það bendir til mikils orsakarsambands á milli sjúkdómseinkenna og atenólólgyfjagjafar (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** lýstu einnig lupus erythematosus sem kom fram 18 mánuðum eftir fyrstu gjöf á atenólóli. Eftir að gjöf á atenólóli var hætt að þá hurfu sjúkdómseinkenni sjúklingsins og rannsóknarniðurstöður urðu eðlilegar að nýju en það bendir mjög til þess að atenólól leiki hlutverk við að kalla fram einkennin (Gouet et al, 1986). Einnig eru tvær greinar sem lýsa lupus af völdum lyfjagjafar með öðrum beta blokkum en það kann að benda til þess að sameiginlegur verkunarháttur sé til staðar í þessum lyfjaflokkum sem orsaki lupus erythematosus.

Því taldi PRAC í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um váboð um lupus erythematosus, að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja, sem innihalda atenólól/klórtalídón, væru réttlætanlegar.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna varðandi atenólól/klórtalídón er CMDh þeirrar skoðunar að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu hjá lyfinu, sem inniheldur virku efnin atenólól/klórtalídón, sé hagstætt séu breytingartillögurnar á lyfjaupplýsingunum framkvæmdar.

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

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum um landskráð lyf

Breytingar á viðkomandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðlum (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða út yfirstrikaður):

- Kafli 4.8

[...]

Stoðkerfi og stoðvefur:

Ekki þekkt: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

[...]

Viðbætur í viðeigandi kafla í fylgiseðli

- Kafli 4

[...]

Ekki þekkt:

Heilkenni sem líkist rauðum úlfum (sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið myndar mótefni sem ræðst aðallega á húð og liði)

[...]

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir framkvæmd á afstöðunni

Tímaáætlun fyrir framkvæmd á samkomulaginu

Samþykkt CMDh samkomulagsins:	Fundur CMDh í maí 2015
Þýðingar á viðaukum samkomulagsins sendar til innlendra lögbærra yfirvalda:	20. júní 2015
Framkvæmd aðildarríkjanna á samkomulaginu (skil markaðsleyfishafa á afbrigðum af gerð IA _{IN}):	20. ágúst 2015

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

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

Per valutare il rapporto tra la somministrazione di atenololo e la comparsa di lupus indotto da farmaci sono state esaminate diverse fonti di informazioni. La ricerca effettuata nella banca dati sulla sicurezza dei farmaci ha evidenziato un caso, che era il caso all'origine della segnalazione relativa ad atenololo. Il caso era molto ben documentato e presentava un rapporto temporale compatibile e un *dechallenge* positivo in seguito alla sospensione del farmaco. Inoltre, la letteratura riporta diversi articoli che descrivono la comparsa di lupus indotto da farmaci in seguito all'assunzione di beta-bloccanti; due articoli descrivono chiaramente casi di lupus indotto da farmaci associati ad atenololo. In un caso, a un paziente è stato diagnosticato lupus eritematoso circa 3 anni dopo l'inizio della terapia con atenololo. Sei mesi dopo la sua interruzione, l'eruzione cutanea è scomparsa e i livelli di anticorpi anti-istone si sono ridotti. L'eruzione cutanea è ricomparsa al *rechallenge* con atenololo per 3 giorni, suggerendo una forte associazione causale tra i sintomi del paziente e la somministrazione di atenololo (McGuiness et al, 1997*). Anche Gouet et al. ** hanno descritto un caso di lupus eritematoso verificatosi 18 mesi dopo l'inizio di una terapia con atenololo. Dopo sospensione dell'atenololo i sintomi clinici del paziente sono scomparsi e i risultati delle analisi di laboratorio sono tornati normali, il che suggerisce fortemente un ruolo dell'atenololo nell'induzione della sindrome (Gouet et al, 1986). Anche altri articoli descrivono la comparsa di lupus indotto da farmaci in seguito all'assunzione di altri beta-bloccanti, il che potrebbe suggerire la presenza di un meccanismo comune dietro la comparsa di lupus eritematoso con l'assunzione di questa classe di farmaci.

Alla luce dei dati disponibili relativi alla segnalazione di lupus eritematoso, il PRAC ha quindi ritenuto che le variazioni alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti atenololo/clortalidone siano giustificate.

* McGuiness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per raccomandare la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su atenololo/clortalidone, il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti i principi attivi atenololo/clortalidone sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è quindi giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione del PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui medicinali aggiuntivi contenenti atenololo/clortalidone siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda di modificare di conseguenza tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

- Paragrafo 4.8

[...]

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: sindrome simil-lupoide

[...]

Modifiche da inserire nelle sezioni pertinenti del Foglio Illustrativo

- Paragrafo 4

[...]

Non nota:

Sindrome simil-lupoide (una malattia in cui il sistema immunitario produce anticorpi che attaccano principalmente la pelle e le articolazioni)

[...]

Allegato III

Calendario per l'attuazione della presente posizione

Calendario per l'attuazione dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	Riunione del CMDh di maggio 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati dell'accordo alle autorità nazionali competenti:	20 giugno 2015
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della variazione di tipo IA _{IN} da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	20 agosto 2015

I priedas

Mokslinės išvados ir rinkodaros leidimų sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Remiantis Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto atenololio ir chlortalidono periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PSUR) vertinimo ataskaita, padarytos toliau nurodytos mokslinės išvados.

Siekiant įvertinti ryšį tarp atenololio vartojimo ir vaistų sukeltos vilkligės atvejų, buvo peržiūrėti keli informacijos šaltiniai. Atlikus paiešką vaistų saugumo duomenų bazėje, nustatytas vienas atvejis, dėl kurio ir buvo paskelbtas šis pavojaus signalas dėl atenololio. Šis atvejis buvo pakankamai išsamiai dokumentuotas, ataskaitoje patvirtintas vaisto vartojimo ir nepageidaujamo reiškinių ryšys laiko požiūriu ir nurodyta, kad, nutraukus gydymą šiuo vaistu, nepageidaujamas reiškinys išnyko. Be to, keliuose moksliniuose straipsniuose aprašomi beta blokatorių sukeltos vilkligės atvejai; dviejuose straipsniuose aiškiai aprašomi individualūs su atenoliu siejami vaistų sukeltos vilkligės atvejai. Vienu atveju raudonoji vilkligė buvo diagnozuota pacientui praėjus maždaug 3 metams nuo gydymo atenoliu pradžios. Praėjus šešioms mėnesiams po gydymo atenoliu nutraukimo, odos išbėrimas išnyko, o histonų autoantikūnų kiekis sumažėjo. Po pakartotinės 3 dienų provokacijos atenoliu, oda vėl buvo išbėrta, o tai rodo tvirtą atenololio vartojimo ir pacientui pasireiškusių simptomų priežastinį ryšį (McGuinness *et al*, 1997*). Gouet *et al*** taip pat aprašė praėjus 18 mėnesių nuo gydymo atenoliu pradžios išsivysčiusios raudonosios vilkligės atvejį. Nustojus vartoti atenololį, pacientui pasireiškę klinikiniai simptomai išnyko, o laboratorinių tyrimų rezultatai normalizavosi; tai aiškiai rodo, kad sindromą sukėlė atenolis (Gouet *et al*, 1986). Yra ir kitų straipsnių, kuriuose aprašomi kitų beta blokatorių sukeltos vilkligės atvejai; tai leidžia manyti, kad, vartojant šios farmakologinės grupės vaistus, raudonoji vilkligė pasireiškia dėl bendro tokių vaistų veikimo mechanizmo.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su pavojaus signalu dėl raudonosios vilkligės, PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra atenololio ir chlortalidono, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenololio sukelta raudonoji vilkligė. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenololio sukeltas sisteminės raudonosios vilkligės sindromas. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMD(h) pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Pagrindas, kurio remiantis rekomenduojama keisti rinkodaros leidimų sąlygas

CMD(h), remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl atenololio ir chlortalidono, laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliųjų medžiagų atenololio ir chlortalidono, naudos ir rizikos santykis yra palankus, jeigu bus padaryti pasiūlyti preparato informacijos pakeitimai.

CMD(h) nariai sutarė, kad preparatų, kurie buvo aptarti atliekant šį vienintelio periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo vertinimą, rinkodaros leidimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra įregistruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra atenololio ir chlortalidono, be to ateityje taip pat gali būti prašoma suteikti tokių vaistinių preparatų rinkodaros ES leidimus, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių preparatų rinkodaros leidimų sąlygas.

II priedas

**Vaistinių preparatų, registruotų taikant nacionalinę procedūrą, informacijos
papildymai**

Papildymai, skirti įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – perbrauktas):

- 4.8 skyrius

[...]

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nežinomo dažnio: raudonąja vilklige primenantis sindromas

[...]

Papildymai, skirti įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

- 4 skyrius

[...]

Nežinomo dažnio

Raudonąja vilklige primenantis sindromas (liga, kai imuninė sistema gamina antikūnus, kurie labiausiai puola odą ir sąnarius).

[...]

III priedas

Šios pozicijos įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Priimamas CMDh susitarimas:	2015 m. gegužės mėn. CMDh posėdyje.
Susitarimo priedų vertimai perduodami nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2015 m. birželio 20 d.
Valstybės narės įgyvendina susitarimą (rinkodaros leidimo turėtojas pateikia IA _{IN} tipo sąlygų keitimo prašymą):	2015 m. rugpjūčio 20 d.

I pielikums

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu
pamatojums**

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā PRAC novērtējuma ziņojumu par PSUR par atenololu/hlortalidonu, zinātniskie secinājumi norādīti turpmāk.

Lai izvērtētu savstarpējās attiecības starp atenolola lietošanu un zāļu ierosinātas vilkēdes biežumu, pārskatīti vairāki informācijas avoti. Meklējot zāļu drošuma datubāzē, atrada vienu gadījumu, kad šī signāla cēlonis bija atenolols. Šis gadījums bija diezgan labi dokumentēts ar salīdzināmām attiecībām laikā un problēmas atrisināšanos pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Turklāt vairākos literatūras rakstos aprakstīti zāļu ierosinātas vilkēdes gadījumi, kad ierosinātājs ir beta blokatori; divos rakstos skaidri aprakstīti ar atenololu saistīti zāļu ierosinātas vilkēdes gadījumi. Vienā gadījumā pacientam diagnosticēja sistēmas sarkano vilkēdi aptuveni 3 gadus pēc atenolola lietošanas sākšanas. Sešus mēnešus pēc atenolola lietošanas pārtraukšanas ādas izsitumi pazuda un atihistonu anti-viela izzuda. Pēc atkārtota 3 dienu ilga mēģinājuma ar atenololu ādas izsitumi parādījās atkārtoti, norādot uz stipru kauzālu saistību starp pacienta simptomiem un atenolola ievadīšanu (McGuinness *et al*, 1997*). Gouet *et al*** vēl aprakstīja sistēmas sarkanās vilkēdes gadījumu, kas sākās 18 mēnešus pēc atenolola lietošanas sākšanas. Pēc atenolola lietošanas pārtraukšanas pacienta simptomi izzuda un laboratorijas testu rezultāti atgriezās normas robežās, kas stipri norāda uz atenolola lomu sindroma ierosināšanā (Gouet *et al*, 1986). Vēl ir citi raksti, kuros aprakstīti zāļu ierosinātas vilkēdes gadījumi ar citiem beta blokatoriem, kas varētu norādīt, ka šajā farmakoloģiskajā zāļu klasē sistēmas sarkanās vilkēdes biežumam ir vienots mehānisms.

Tādēļ, pārskatot pieejamos datus, kas attiecas uz signālu par sistēmas sarkano vilkēdi, PRAC secināja, ka atenololu/hlortalidonu saturošu zāļu informācijas izmaiņas ir pamatotas.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par atenololu/hlortalidonu, CMDh uzskata, ka aktīvo vielu atenololu/hlortalidonu saturošu zāļu ieguvumu un risku attiecība ir labvēlīga jautājumā par ierosinātajām zāļu informācijas izmaiņām.

CMDh ieņem pozīciju, ka jāmaina reģistrācijas apliecības zālēm, kas ir šī viena PSUR vērtējuma fokusā. Jautājumā par papildu zālēm, kas satur atenololu/hlortalidonu un pašlaik ir reģistrētas ES, vai nākotnē tām veikta reģistrācijas procedūras ES, CMDh iesaka attiecīgi mainīt šādas reģistrācijas apliecības.

II pielikums

Labojumi zāļu aprakstā, zālēm, kas reģistrētas nacionālajā reģistrācijas procedūrā

Labojumi, kas veicami Zāļu apraksta attiecīgajos punktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts pārsvītrots)

- 4.8. apakšpunktā

[...]

Muskulo-skeletālās sistēmas darbības traucējumi:

Nav zināms: sarkanās vilkēdes sindroms

[...]

Labojumi, kas veicami lietošanas instrukcijas attiecīgajos punktos

- 4. punktā

[...]

Nav zināms:

Sarkanās vilkēdes sindroms (slimība, kad imūnsistēma izstrādā antivielas, kas visbiežāk uzbrūk ādai un locītavām)

[...]

III pielikums

Pozīcijas īstenošanas laika grafiks

Nolīguma īstenošanas laika grafiks

CMDh nolīguma pieņemšana:	CMDh 2015. gada maija tikšanās laikā
Nolīguma pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2015. gada 20. jūnijā
Nolīguma īstenošana dalībvalstīs (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz IA_{IN} tipa izmaiņas):	2015. gada 20. augustā

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Għall-valutazzjoni tar-relazzjoni bejn l-għoti ta' atenolol u l-okkorrenza ta' lupus indotta mill-medicina ġew eżaminati diversi sorsi ta' informazzjoni. It-tfittxija fid-database tas-sigurtà tal-medicini tellgħet każ wieħed li kien il-każ li ta bidu għal dan is-sinjal b'atenolol. Dan il-każ kien iddokumentat sew b'relazzjoni temporali kompatibbli u rtirar pożittiv wara l-irtirar tal-medicina. Barra minn hekk, diversi artikli fid-dokumentazzjoni jiddeskrivu l-okkorrenza ta' lupus indotta mill-medicina b'imblokkaturi beta; żewġ artikli jiddeskrivu b'mod ċar rapporti ta' każijiet ta' lupus indotta mill-medicina flimkien ma' atenolol. F'każ minnhom, pazjent kien iddijanjostikat b'lupus erythematosus madwar 3 snin wara li nbeda atenolol. Sitt xhur wara li twaqqaf atenolol, ir-raxx tal-ġilda sparixxa u l-antikorp antihistone batta. Ir-raxx tal-ġilda reġa' deher f'riesponiment b'atenolol għal 3 ijiem, u dan jissuġġerixxi assoċjazzjoni kawżali b'saħħitha bejn is-sintomi tal-pazjent u l-għoti ta' atenolol (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** iddeskriva wkoll każ ta' lupus erythematosus, li seħħ 18-il xahar wara li nbeda atenolol. Wara l-irtirar ta' atenolol, is-sintomi kliniċi tal-pazjent sparixxew u r-riżultati tat-testijiet fil-laboratorju rritornaw għan-normal, u dan jissuġġerixxi b'mod sod l-irwol ta' atenolol fl-induzzjoni tas-sindrome (Gouet et al, 1986). Jeżistu wkoll artikli oħrajn li jiddeskrivu l-okkorrenza ta' lupus indotta mill-medicina b'imblokkaturi beta oħrajn, li jistgħu jissuġġerixxu l-preżenza ta' mekkaniżmu komuni wara l-okkorrenza ta' lupus erythematosus f'din il-klassi ta' medicini farmakoloġiċi.

Għalhekk, fid-dawl tad-data disponibbli dwar is-sinjal ta' lupus erythematosus, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti medicinali li fihom atenolol/chlorthaldione kienu ġġustifikati.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal atenolol/chlortalidone, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti medicinali li fihom is-sustanzi attivi atenolol/chlortalidone huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jiehu l-pożizzjoni li għandhom jiġu varjati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR. Sa fejn il-prodotti medicinali addizzjonali li fihom atenolol/chlortalidone huma awtorizzati bħalissa fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

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

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ingassat):

- Sezzjoni 4.8

[...]

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:

Mhux magħruf: Sindrome bħal-lupus

[...]

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

- Sezzjoni 4

[...]

Mhux magħruf:

Sindrome bħal-lupus (marda fejn is-sistema immunitarja tipproduċi antikorpi li jattakkaw prinċipalment il-ġilda u l-ġogi)

[...]

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Mejju 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	20 ta' Ġunju 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni tat-Tip IA mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	20 ta' Awissu 2015

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

Na bestudering van het beoordelingsrapport van het PRAC betreffende de PSUR's voor atenolol/chloortalidon, luiden de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Er zijn verschillende informatiebronnen geraadpleegd om het verband te beoordelen tussen het toedienen van atenolol en het optreden van geneesmiddel-geïnduceerde lupus. Doorzoeking van de database met betrekking tot geneesmiddelveiligheid leverde één geval op, dat het geval was dat ten grondslag lag aan dit signaal met betrekking tot atenolol. Dit geval was zeer goed gedocumenteerd met een vergelijkbaar temporeel verband en een positieve dechallenge na stopzetting van het geneesmiddel. Bovendien beschrijven verschillende artikelen in de literatuur het optreden van geneesmiddel-geïnduceerde lupus bij gebruik van bètablokkers; twee artikelen bevatten duidelijke gevalsbeschrijvingen van geneesmiddel-geïnduceerde lupus in verband met atenolol. In één geval werd bij een patiënt ongeveer drie jaar na aanvang van behandeling met atenolol lupus erythematoses vastgesteld. Zes maanden na stopzetting van atenolol was de huiduitslag verdwenen en de concentratie antistoffen tegen histonen afgenomen. De huiduitslag kwam na rechallenge met atenolol gedurende drie dagen terug, wat wees op een sterk causaal verband tussen de symptomen van de patiënt en toediening van atenolol (McGuinness *et al.*, 1997*). Gouet *et al.*** beschreven ook een geval van lupus erythematoses, dat zich 18 maanden na aanvang van behandeling met atenolol voordeed. Na stopzetting van atenolol verdwenen de klinische symptomen van de patiënt en normaliseerden de uitslagen van laboratoriumonderzoek zich, wat er sterk op wijst dat atenolol een rol speelde bij het induceren van het syndroom (Gouet *et al.*, 1986). Er zijn ook andere artikelen die het optreden van geneesmiddel-geïnduceerde lupus bij gebruik van andere bètablokkers beschrijven, wat kan wijzen op het bestaan van een gemeenschappelijk mechanisme achter het optreden van lupus erythematoses in deze farmacologische geneesmiddelklasse.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens over het signaal met betrekking tot lupus erythematoses, van mening dat de veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die atenolol/chloortalidon bevatten gerechtvaardigd waren.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Pub 1986/04/01.

Het CMDh stemde in met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op grond van de wetenschappelijke conclusies aangaande atenolol/chloortalidon is het CMDh van mening dat de baten-ricisoverhouding van de geneesmiddelen die atenolol/chloortalidon als werkzame stoffen bevatten, gunstig is mits de productinformatie op de voorgestelde manier gewijzigd wordt.

Het CMDh is van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dienen te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die atenolol/chloortalidon bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert het CMDh dergelijke vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geautoriseerde geneesmiddelen

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

- Rubriek 4.8

[...]

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Niet bekend: lupusachtig syndroom

[...]

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

- Rubriek 4

[...]

Niet bekend:

lupusachtig syndroom (een ziekte waarbij het immuunsysteem antilichamen produceert, die voornamelijk de huid en de gewrichten aanvallen)

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	CMD(h)-bijeenkomst van mei 2015
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	20 juni 2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging type IA _{IN} door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	20 augustus 2015

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for tilpasning av vilkårene for markedsføringstillatelsene

Vitenskapelige konklusjoner

Hensyntatt vurderingsrapporten fra det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) angående periodiske sikkerhetsrapporter (Periodic Safety Update Reports, PSUR) for atenolol/klortalidon er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Flere informasjonskilder er blitt gjennomgått for å vurdere forholdet mellom administrasjonen av atenolol og forekomsten av medikamentindusert lupus. Søk i databasen over sikre medikamenter ga ett tilfelle, som var tilfellet som var opprinnelsen til dette signalet med atenolol. Dette tilfellet ble ganske godt dokumentert med et kompatibelt temporalt forhold og en positiv reintroduksjon etter seponering. Videre er det flere artikler i litteraturen som beskriver forekomsten av medikamentindusert lupus med betablokkere; to artikler beskriver tydelig kasusrapportert om tilfeller av medikamentindusert lupus i forbindelse med atenolol. I ett tilfelle ble en pasient diagnostisert med lupus erythematosus ca. tre år etter atenololstart. Seks måneder etter seponering av atenolol, forsvant hudutslettet og antihiston-antistoffet sank. Hudutslett dukket opp igjen ved reintroduksjon med atenolol i tre dager, noe som tyder på en sterk årsakssammenheng mellom pasientens symptomer og administrasjon av atenolol (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** har også beskrevet et tilfelle av lupus erythematosus, som forekom 18 måneder etter atenololstart. Etter seponering av atenolol, forsvant pasientens kliniske symptomer og laboratorietestresultater gikk tilbake til det normale, noe som sterkt antyder rollen som atenolol spiller i indusering av syndromet (Gouet et al, 1986). Det finnes også andre artikler som beskriver forekomsten av medikamentindusert lupus med andre betablokkere, noe som kan tyde på tilstedeværelsen av en felles mekanisme bak forekomsten av lupus erythematosus i denne farmakologiske medikamentklassen.

I lys av de tilgjengelige dataene angående signaler om lupus erythematosus, fant PRAC det nødvendig å endre produktinformasjonen på medisinske produkter som inneholder atenolol/klortalidon.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenololindusert lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh er enig i de vitenskapelige konklusjonene som PRAC kom frem til.

Grunnlag for å anbefale tilpasning av vilkårene for markedsføringstillatelsene

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for atenolol/klortalidon anser CMDh at balansen mellom fordeler og risiko ved legemidler som inneholder atenolol/klortalidon, er gunstig underlagt de foreslåtte endringene av produktinformasjonen.

CMDh mener at markedsføringstillatelser av produkter i omfanget av denne periodiske sikkerhetsrapporten, bør varieres. I den grad at flere legemidler som inneholder atenolol/klortalidon nå er godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at slike markedsføringstillatelser er tilsvarende varierte.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til det nasjonalt godkjente legemidlet

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet):

- Pkt. 4.8

[...]

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Ikke kjent: Lupus-lignende syndrom

[...]

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i pakningsvedlegget

- Avsnitt 4

[...]

Ikke kjent:

Lupus-lignende syndrom (en sykdom hvor immunsystemet produserer antistoffer som hovedsakelig angriper hud og ledd)

[...]

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette standpunkt

Tidsplan for gjennomføring av avtalen

Vedtakelse av CMDh-avtalen:	CMDh-møte mai 2015
Oversettelsene av vedleggene til avtalen oversendes til nasjonale vedkommende myndigheter	20. juni 2015
Medlemsstatene gjennomfører avtalen (MT-innehaver sender inn melding om Type IA _{IN} -endring):	20. august 2015

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę sprawozdanie oceniające PRAC dotyczące raportów PSUR dla atenololu/chlortalidonu, wnioski naukowe są następujące:

dokonano przeglądu kilku źródeł informacji pod kątem oceny związku między podawaniem atenololu i występowaniem polekowego tocznia rumieniowego. Przeszukiwanie bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku wykazało jeden przypadek będący pierwszym sygnałem dotyczącym atenololu. Przypadek ten został całkiem dobrze udokumentowany pod względem zgodności czasowej i dodatniego wyniku testu prowokacji ustania objawów po odstawieniu leku. Ponadto w kilku artykułach z piśmiennictwa opisano występowanie polekowego tocznia rumieniowego z beta-blokerami. W dwóch artykułach wyraźnie opisano zgłoszenia przypadków polekowego tocznia rumieniowego w związku ze stosowaniem atenololu. W jednym przypadku u pacjenta rozpoznano toczeń rumieniowy układowy około 3 lata po rozpoczęciu leczenia atenololem. Sześć miesięcy po przerwaniu leczenia wysypka skórna ustąpiła i ustała produkcja przeciwciał antyhistonowych. Nastąpił nawrót wysypki skórnej po ponownym podawaniu atenololu przez 3 dni, co sugeruje silny związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy objawami u pacjenta a podawaniem atenololu (McGuiness i wsp., 1997*). Gouet i wsp.** również opisali przypadek tocznia rumieniowego układowego, który wystąpił 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia atenololem. Po odstawieniu atenololu objawy kliniczne u pacjenta ustąpiły, a wyniki badań laboratoryjnych powróciły do normy, co wyraźnie wskazuje na rolę atenololu w wywoływaniu wspomnianych objawów (Gouet i wsp., 1986). Istnieją również inne artykuły opisujące występowanie polekowego tocznia rumieniowego w związku ze stosowaniem innych beta-blokerów, które mogą wskazywać na obecność wspólnego mechanizmu odpowiedzialnego za występowanie tocznia rumieniowego układowego w przypadku tej grupy farmakologicznej leków.

W związku z tym wobec dostępnych danych dotyczących sygnałów występowania tocznia rumieniowego układowego PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających atenolol/chlortalidon.

* McGuiness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących atenololu/chlortalidonu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających atenolol/chlortalidon jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do informacji o produkcie.

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 atenolol/chlortalidon są obecnie dopuszczone 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 produktu leczniczego zarejestrowanego
w procedurze narodowej**

Zmiany do dodania w odpowiednich częściach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst przekreślony):

- Punkt 4.8

[...]

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częstość nieznana: Zespół toczniopodobny

[...]

Zmiany do dodania w odpowiednich częściach Ulotki dla pacjenta

- Punkt 4

[...]

Częstość nieznana:

Zespół toczniopodobny (choroba, w której układ odpornościowy wytwarza przeciwciała, które atakują przede wszystkim skórę i stawy)

[...]

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

T Terminarz wprowadzania postanowienia w życie

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom krajowym:	20 czerwca 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany typu IA _{IN} przez podmiot odpowiedzialny):	20 sierpnia 2015 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 o relatório periódico de segurança (RPS) relativo à associação atenolol/clortalidona, as conclusões científicas do CMDh são as seguintes:

Foram analisadas várias fontes de informação a fim de avaliar a relação existente entre a administração de atenolol e a ocorrência de lúpus induzido por fármacos. Na pesquisa efetuada na base de dados de segurança foi encontrado um caso que foi o caso que esteve na origem deste sinal relativo ao atenolol. Esse caso estava muito bem documentado, apresentando uma relação temporal compatível e uma melhoria dos sintomas após a suspensão do fármaco. Além disso, vários artigos disponíveis na literatura científica descrevem a ocorrência de lúpus induzido por fármacos com bloqueadores beta; dois artigos descrevem claramente relatos de casos de lúpus induzido por fármacos, associados ao atenolol. Num desses casos, um doente foi diagnosticado com lúpus eritematoso cerca de 3 anos após o início de um tratamento com atenolol. Seis meses após a suspensão do tratamento com atenolol, a erupção cutânea desapareceu e verificou-se uma redução dos níveis de anticorpos anti-histonas. A erupção cutânea reapareceu com a reintrodução do atenolol durante 3 dias, sugerindo uma forte associação causal entre os sintomas do doente e a administração de atenolol (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** também descreveram um caso de lúpus eritematoso que ocorreu 18 meses após o início de um tratamento com atenolol. Após a suspensão do atenolol os sintomas clínicos do doente desapareceram e os resultados dos testes laboratoriais regressaram à normalidade, o que é fortemente sugestivo do papel do atenolol na indução da síndrome (Gouet et al, 1986). Foram encontrados outros artigos que descrevem a ocorrência de lúpus induzido por fármacos com outros bloqueadores beta, o que pode sugerir a presença de um mecanismo comum envolvido na ocorrência de lúpus eritematoso com medicamentos desta classe farmacológica.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativos ao sinal de lúpus eritematoso, o PRAC considerou serem necessárias alterações nas informações dos medicamentos contendo atenolol/clortalidona.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

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 à associação atenolol/clortalidona, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco dos medicamentos contendo as substâncias ativas atenolol/clortalidona 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 única avaliação do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo a associação atenolol/clortalidona estão atualmente autorizados 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 produto dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está rasurado):

- Secção 4.8

[...]

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Desconhecido: Síndrome do tipo Lupus

[...]

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 4

[...]

Desconhecido:

Síndrome do tipo Lupus (uma doença na qual o sistema imunitário produz anticorpos que atacam principalmente a pele e articulações)

[...]

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de maio de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	20 de junho de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	20 de agosto de 2015

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 RPAS pentru atenolol/clortalidonă, concluziile științifice sunt următoarele:

Au fost examinate mai multe surse de informații în scopul evaluării relației dintre administrarea atenololului și incidența lupusului indus de medicamente. Căutarea în baza de date privind siguranța medicamentelor a extras un caz care a stat la originea acestui semnal asociat cu atenololul. Acest caz a fost bine documentat, fiind asociat cu o relație temporală compatibilă și o reacție pozitivă la întrerupere după întreruperea administrării medicamentului. În plus, mai multe articole din literatura de specialitate descriu incidența lupusului indus de medicamente în asociere cu betablocantele; două articole descriu clar raportări de cazuri privind lupusul indus de medicamente în asociere cu atenololul. Într-unul din cazuri, un pacient a fost diagnosticat cu lupus eritematos după aproximativ 3 ani de la inițierea tratamentului cu atenolol. La șase luni după întreruperea tratamentului cu atenolol, erupția cutanată a dispărut și anticorpii antihistone s-au redus. Erupția cutanată a reapărut la reluarea administrării atenololului timp de 3 zile, sugerând o asociere cauzală strânsă între simptomele pacientului și administrarea atenololului (McGuinness *et al*, 1997*). Gouet *et al*.** au descris, de asemenea, un caz de lupus eritematos care a survenit la 18 luni după inițierea tratamentului cu atenolol. După întreruperea tratamentului cu atenolol simptomele clinice ale pacientului au dispărut și rezultatele testelor de laborator au revenit la normal, ceea ce indică în mod cert rolul atenololului în inducerea sindromului (Gouet *et al*, 1986). Există și alte articole care descriu incidența lupusului indus de medicamente în asociere cu alte betablocante, ceea ce poate sugera prezența unui mecanism comun care stă la baza incidenței lupusului eritematos asociat cu medicamentele din această clasă farmacologică.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la semnalul de lupus eritematos, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin atenolol/clortalidonă sunt justificate.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru recomandarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru atenolol/clortalidonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanțele active atenolol/clortalidonă este favorabil sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificate autorizațiile de punere pe piață pentru produsele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin atenolol/clortalidonă sau care fac obiectului 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 ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele
autorizate prin procedură națională**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (noul text a fost subliniat, îngroșat, și a fost sters textul observat prin):

- Punctul 4.8

[...]

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Cu frecvență necunoscută: sindrom Lupus-like

[...]

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Prospect

- Punctul 4

[...]

Cu frecvență necunoscută:

Sindrom lupus-like (o boală unde sistemul imunitar produce anticorpi care atacă în principal pielea și articulațiile)

[...]

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din mai 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	20 iunie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA_{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	20 august 2015

Príloha I

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na
trh**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu výboru PRAC týkajúcu sa periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti lieku (PSUR) pre atenolol/chlórťalidón sa dospelo k týmto vedeckým záverom:

Na posúdenie vzťahu medzi podávaním atenololu a výskytom lupusu vyvolaného liekom bolo preskúmaných niekoľko zdrojov informácií. Pri vyhľadávaní v databáze s údajmi o bezpečnosti lieku sa zistil jeden prípad, ktorý je známy od začiatku tohto signálu súvisiaceho s atenololom. Tento prípad bol celkom dobre dokumentovaný kompatibilným časovým vzťahom a pozitívnym účinkom po vysadení lieku. Niektoré články z literatúry opisujú tiež výskyt lupusu vyvolaného liekom pri použití beta-blokátorov; dva články jasne opisujú hlásenia prípadov lupusu vyvolaného liekom v súvislosti s atenololom. V jednom prípade bolo pacientovi diagnostikované ochorenie lupus erythematosus asi 3 roky po začatí liečby atenololom. Šesť mesiacov po vysadení atenololu kožná vyrážka vymizla a hladina antihistónových protilátok klesla. Kožná vyrážka sa opäť objavila tri dni od začiatku opätovného používania atenololu, čo naznačuje výraznú príčinnú súvislosť medzi symptómami pacienta a podávaním atenololu (McGuinness a kol., 1997*). Gouet a kol.** tiež opísali prípad ochorenia lupus erythematosus, ktorý sa vyskytol 18 mesiacov po začatí liečby atenololom. Klinické symptómy pacienta po vysadení atenololu vymizli a výsledky laboratórnych testov sa vrátili na normálnu úroveň, čo zjavne naznačuje úlohu atenololu pri vyvolaní syndrómu (Gouet a kol., 1986). K dispozícii sú tiež ďalšie články, ktoré opisujú výskyt lupusu indukovaného liekom pri použití iných beta-blokátorov, čo môže naznačovať prítomnosť spoločného mechanizmu, ktorý spôsobuje výskyt ochorenia lupus erythematosus pri použití tejto farmakologickej triedy liekov.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa signálu pre ochorenie lupus erythematosus výbor PRAC usúdil, že v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce atenolol/chlórťalidón sú potrebné zmeny.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

Koordinačná skupina CMDh súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Odôvodnenie odporúčajúce zmenu podmienok povolení na uvedenie na trh

Na základe vedeckých záverov pre atenolol/chlórťalidón sa koordinačná skupina CMDh domnieva, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce účinné látky atenolol/chlórťalidón je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

Koordinačná skupina dospela k stanovisku, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky, na ktoré sa vzťahuje hodnotenie v tejto správe PSUR, sa majú zmeniť. V rozsahu, v akom sú ďalšie lieky obsahujúce atenolol/chlórťalidón v súčasnosti v EÚ povolené, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v EÚ, koordinačná skupina CMDh odporúča, aby sa takéto povolenia na uvedenie na trh zodpovedajúcim spôsobom zmenili.

Príloha II

Zmeny v informácii o lieku národne registrovaných liekov

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí Súhrnu charakteristických vlastností lieku (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý):

- Časť 4.8

[...]

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí:

Neznáme: Syndróm podobný lupusu

[...]

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí Písomnej informácie pre používateľa

- Časť 4

[...]

Neznáme:

Syndróm podobný lupusu (ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára protilátky, ktoré napádajú hlavne kožu a kĺby)

[...]

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody koordinačnou skupinou CMDh:	zasadnutie koordinačnej skupiny CMDh v máji 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	20. jún 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu typu IA _{IN} držiteľom povolenia na uvedenie na trh):	20. august 2015

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Ob upoštevanju poročila odbora PRAC o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za atenolol/klortalidon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Pregledanih je bilo več virov informacij za oceno povezave med uporabo atenolola in pojavom lupusa, povzročenega z zdravilom. Med iskanjem po zbirki podatkov o varnosti zdravila je bil najden en primer, ki je bil prvi znak te težave pri uporabi atenolola. Ta primer je bil precej podrobno dokumentiran, pri čemer so opazili ujemajočo se časovno povezavo in izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila. Poleg tega več člankov iz literature opisuje pojav lupusa, povzročenega z zdravilom, pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, od tega dva članka jasno opisujeta poročila o primerih z zdravilom povzročenega lupusa, povezanih z uporabo atenolola. V enem primeru so pri bolniku diagnosticirali eritematozni lupus približno 3 leta po začetku zdravljenja z atenololom. Šest mesecev po prenehanju zdravljenja z atenololom je kožni izpuščaj izginil, znižala pa se je tudi raven protiteles proti histonom. Po ponovni uvedbi zdravljenja z atenololom za 3 dni se je kožni izpuščaj ponovno pojavil, kar kaže na močno vzročno povezavo med bolnikovimi simptomi in uporabo atenolola (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** so prav tako opisali primer eritematoznega lupusa, ki se je pojavil 18 mesecev po začetku zdravljenja z atenololom. Po prenehanju zdravljenja z atenololom so bolnikovi klinični simptomi izginili in tudi izvidi laboratorijskih preiskav so bili ponovno normalni, kar močno kaže na to, da je atenolol imel vlogo pri pojavu sindroma (Gouet et al, 1986). Obstajajo tudi drugi članki, ki opisujejo pojav lupusa, povzročenega z zdravilom, pri uporabi drugih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, kar bi lahko pomenilo, da je za pojav eritematoznega lupusa odgovoren mehanizem, ki je skupen zdravilom iz te farmakološke skupine.

Odbor PRAC je zato na podlagi razpoložljivih podatkov o znakih eritematoznega lupusa menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo etanolol/klortalidon.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298–9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*.1986; 13(2):446–7. Epub 1986/04/01.

Skupina CMDh se je strinjala z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov v zvezi z etanololom/klortalidonom je skupina CMDh menila, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zdravilni učinkovini atenolol in klortalidon, ugodno pod pogojem, da se upoštevajo predlagane spremembe informacij o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, zajeta v to enotno oceno redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila. Če imajo dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo etanolol/klortalidon, ali če bodo takšna zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenje za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe k informacijam o zdravilu za zdravila z nacionalnim
dovoljenjem za promet**

Spremembe, ki jih je potrebno vključiti v ustrezna poglavja Povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je prečrtano):

- Poglavlje 4.8

[...]

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Ni znano: lupusu podobni sindrom

[...]

Spremembe, ki jih je potrebno vključiti v ustrezna poglavja Navodila za uporabo

- Poglavlje 4

[...]

Ni znano:

Lupusu podobni sindrom (bolezen, pri kateri imunski sistem izdeluje protitelesa, ki napadejo predvsem kožo in sklepe)

[...]

Priloga III

Časovni raspored za izvajanje tega stališča

Časovni raspored za izvajanje sporazuma

Sprejetje sporazuma skupine CMDh:	zasedanje skupine CMDh maja 2015
Posredovanje prevodov prilog k sporazumu pristojnim nacionalnim organom:	20. junij 2015
Izvajanje sporazuma v državah članicah (predložitev spremembe tipa IA _{IN} s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	20. avgust 2015

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) om de periodiska säkerhetsrapporterna för atenolol/klortalidon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Flera informationskällor har granskats för att bedöma sambandet mellan tillförseln av atenolol och uppträdandet av läkemedelsinducerad lupus. Under sökningen i databasen för läkemedelssäkerhet påträffades ett fall som var fallet vid början av denna signal med atenolol. Detta fall var tämligen väldokumenterat, med ett jämförbart tidsmässigt samband och en positiv utsättning efter avbruten läkemedelsbehandling. Vidare beskrivs uppträdandet av läkemedelsinducerad lupus med betablockerare i flera litteraturartiklar; två artiklar beskriver tydligt fallrapporter av läkemedelsinducerad lupus i samband med atenolol. I ett fall fick en patient diagnosen lupus erythematosus cirka 3 år efter inledd behandling med atenolol. Sex månader efter avbruten behandling med atenolol försvann hudutslagen och antihist-antikropparna gick tillbaka. Hudutslagen kom tillbaka vid återinsättning med atenolol under 3 dagar, vilket tyder på ett starkt orsakssamband mellan patientens symtom och tillförseln av atenolol (McGuinness et al, 1997*). Gouet et al.** beskrev också ett fall av lupus erythematosus som inträffade 18 månader efter inledd behandling med atenolol. Efter avbruten atenololbehandling försvann patientens kliniska symtom och resultaten av laboratorietester återgick till normalvärdet, vilket starkt tyder på att atenolol medverkar i induceringen av syndromet (Gouet et al, 1986). Även andra artiklar beskriver förekomsten av läkemedelsinducerad lupus med andra betablockerare, vilket kan tyda på att det finns en gemensam mekanism bakom inträffandet av lupus erythematosus i denna farmakologiska läkemedelsklass.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna vad gäller signalen för lupus erythematosus ansåg PRAC därför att ändringar i produktinformationen till läkemedel som innehåller atenolol/klortalidon var nödvändiga.

* McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37(2 Pt 2):298-9.

** Gouet D, Marechaud R, Aucouturier P, Touchard G, Sudre Y, Preud'homme JL. Atenolol induced systemic lupus erythematosus syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986; 13(2):446-7. Epub 1986/04/01.

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

Skäl till att rekommendera ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för atenolol/klortalidon anser CMD(h) att nyttariskförhållandet för läkemedlen innehållande de aktiva substanserna atenolol/klortalidon är gynnsamt förutsatt att de föreslagna ändringarna i produktinformationen genomförs.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter i tillämpningsområdet för denna enda PSUR-bedömning (periodisk säkerhetsrapport) bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller atenolol/klortalidon 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 nationellt godkända läkemedel

Ändringar som ska inkluderas i de relevanta avsnitten av produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken):

- Avsnitt 4.8

[...]

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens: Lupusliknande syndrom

[...]

Ändringar som ska inkluderas i de relevanta avsnitten av bipacksedeln

- Avsnitt 4

[...]

Ingen känd frekvens:

Lupusliknande syndrom (en sjukdom där immunsystemet producerar antikroppar som främst angriper hud och leder)

[...]

Bilaga III

Tidtabell för genomförandet av yttrandet

Tidtabell för genomförandet av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	CMD(h)-mötet i maj 2015
Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningarna av överenskommelsens bilagor:	20 juni 2015
Medlemsstaternas genomförande av överenskommelsen (inlämning av typ IA _{IN} -ändringen av innehavaren av godkännande för försäljning):	20 augusti 2015