



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

London, 21 October 2015
EMA/792231/2015
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: amitriptyline

Procedure no.: PSUSA/00000168/201501



Annex I

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

Scientific conclusions

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

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

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

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

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

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

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

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal products

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

- Section 4.4

A warning should be added:

QT interval prolongation

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

- Section 4.8

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

Electrocardiogram QT prolonged

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

The following wording should be added:

Section 2

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

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

Section 4

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

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	October 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	05 December 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	03 February 2016

Приложение I

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

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за амитриптилин научни заключения са, както следва:

Въз основа на статистически значим сигнал в EudraVigilance и след прегледа на публикации в специализираната литература за този период на ПАДБ, удължаване на QT интервала се свързва с употребата на амитриптилин. По-конкретно по време на настоящия период на ПАДБ са съобщени 105 нови случая на електрокардиограма с удължен QT интервал (общо 238). Поради клиничната му значимост PRAC е на мнение, че това съображение за безопасност е разгледано недостатъчно в продуктовата информация. Поради това се съгласува необходимостта от предупреждение, подчертаващо, че са съобщени случаи на удължаване на QT интервала и аритмия по време на постмаркетинговия период. В допълнение се препоръчва повишено внимание при пациенти със значителна брадикардия или пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Освен това нежеланата реакция „удължаване на QT интервала“ трябва да бъде добавена в продуктовата информация с честота „чести“.

Поради това, с оглед на наличните данни относно амитриптилин PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи амитриптилин, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

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

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствени продукти,
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждение:

Удължаване на QT интервала

Случаи на удължаване на QT интервала и аритмия са съобщени по време на постмаркетинговия период. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със значителна брадикардия, пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност или пациенти, които едновременно приемат лекарства, удължаващи QT интервала. Известно е, че електролитните нарушения (хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия) са състояния, увеличаващи риска от проаритмия.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена към системно-органен клас (SOC) „Изследвания“ с честотта „чести“:

Електрокардиограма с удължен QT интервал

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

Трябва да се добави следният текст:

Точка 2

Сърдечен проблем, наречен „удължен QT интервал“ (който се вижда на електрокардиограмата Ви, ЕКГ), и нарушения на сърдечния ритъм (ускорена или неритмична сърдечна дейност) са докладвани при <име на продукта>. Говорете с Вашия лекар, ако:

- **имате забавена сърдечна честота,**
- **имате или сте имали проблем, при който сърцето Ви не може да изпомпва кръвта по тялото, както би трябвало (състояние, наречено сърдечна недостатъчност),**
- **приемате някакви други лекарства, които могат да причинят сърдечни проблеми или**
- **имате проблем, който води до ниско ниво на калий или магнезий, или високо ниво на калий в кръвта.**

Точка 4

Сърдечен проблем, наречен „удължен QT интервал“ (който се вижда на електрокардиограмата Ви, ЕКГ) (честота „чести“)

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

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

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

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

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

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

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

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

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky schválené na národní úrovni

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

- Bod 4.4

Je třeba vložit upozornění:

Prodloužení QT intervalu

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

- Bod 4.8

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

Prodloužení QT intervalu

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

Je třeba doplnit následující text:

Bod 2

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

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

Bod 4

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

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

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

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

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

Baseret på et statistisk signifikant signal i EudraVigilance og i tillæg til gennemgangen af publiceret litteratur i denne PSUR-periode, er QT-forlængelse blevet forbundet med brugen af amitriptylin. Specifikt blev der i løbet af den aktuelle PSUR-periode rapporteret 105 nye tilfælde med QT-forlængelse på elektrokardiogrammer (238 i alt). På grund af den kliniske signifikans var PRAC af den opfattelse, at dette sikkerhedsproblem ikke var tilstrækkeligt påtalt i produktoplysningerne. Der var derfor enighed om behovet for en advarsel, som påpeger, at der er blevet rapporteret tilfælde af QT-forlængelse og arytmi efter markedsføringen. Der tilrådes desuden forsigtighed hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med ukompenseret hjertesvigt. Derudover skal den uønskede reaktion QT-forlængelse tilføjes til produktinformationen med hyppigheden almindelig.

I lyset af tilgængelige data vedrørende amitriptylin anså PRAC derfor, at ændringer til produktinformationen for lægemidler, indeholdende amitriptylin var påkrævede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen(rne)

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne til produktet/produkterne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende amitriptylin aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

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

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet

- Pkt. 4.4

En advarsel bør tilføjes:

QT-forlængelse

Der er blevet rapporteret tilfælde af QT- forlængelse og arytmi efter markedsføringen. Der tilrådes forsigtighed hos patienter med signifikant bradykardi, hos patienter med ukompenseret hjertesvigt eller hos patienter, som aktuelt tager QT-forlængende lægemidler. Elektrolytforstyrrelser (hypokalæmi, hyperkalæmi, hypomagnesæmi) er kendt som tilstande, som øger risikoen for proarytmi.

- Pkt. 4.8

Følgende uønskede reaktion bør tilføjes under systemorganklasseundersøgelser (SOC) med en hyppighed almindelig:

QT-forlængelse i elektrokardiogrammer

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

Følgende ordlyd skal tilføjes:

Pkt. 2

Et hjerteproblem kaldet "forlænget QT-varighed" (som vises på dit elektrokardiogram, EKG) og hjerterytmeforstyrrelser (hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag) er blevet rapporteret med <produktnavn>. Fortæl din læge hvis du:

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

Pkt. 4

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

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Oktober 2015 CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	05/12/2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	03/02/2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Basierend auf dem statistisch signifikanten Signal der EudraVigilance und weiterhin durch die Überprüfung veröffentlichter Literatur in diesem PSUR-Intervall wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls mit der Einnahme von Amitriptylin in Verbindung gebracht. Speziell während des aktuellen PSUR-Intervalls wurden 105 neue Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm gemeldet (insgesamt 238). Aufgrund der klinischen Signifikanz ist der PRAC der Auffassung, dass dieses Sicherheitsproblem in der Produktinformation nicht ausreichend erwähnt wurde. Daher wurde die Notwendigkeit eines Warnhinweises vereinbart, der hervorheben soll, dass Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls und von Arrhythmien nach der Zulassung gemeldet wurden. Weiterhin ist bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit nichtkompensierter Herzinsuffizienz zur Vorsicht geraten. Weiterhin sollte die Nebenwirkung der Verlängerung des QT-Intervalls als häufig in die Produktinformation aufgenommen werden.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Amitriptylin erachtete der PRAC die Änderungen der Produktinformation zu Arzneimitteln, die Amitriptylin enthalten, als berechtigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

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

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

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

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

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte aufgenommen werden:

Verlängerung des QT-Intervalls

Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls und von Arrhythmien wurden nach der Zulassung gemeldet. Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie, bei Patienten mit nichtkompensierter Herzinsuffizienz oder bei Patienten, die gleichzeitig QT-Intervall verlängernde Medikamente erhalten, ist zur Vorsicht geraten. Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) führen bekanntermaßen zu einem erhöhten Risiko von Arrhythmien.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOC) Untersuchungen als häufig aufgenommen werden:

Elektrokardiogramm QT verlängert

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

Der folgende Wortlaut sollte aufgenommen werden:

Abschnitt 2

Ein Herzproblem, das als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet wird (und auf Ihrem Elektrokardiogramm, EKG, zu sehen ist) sowie Herzrhythmusstörungen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) wurden im Zusammenhang mit <Name des Produkts> berichtet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie:

- **eine langsame Herzfrequenz haben,**
- **eine Erkrankung haben oder hatten, bei der Ihr Herz das Blut nicht ausreichend durch Ihren Körper pumpen kann (eine Erkrankung, die als Herzinsuffizienz bezeichnet wird),**
- **andere Arzneimittel erhalten, die zu Herzproblemen führen können, oder**
- **eine Erkrankung haben, die bei Ihnen zu niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegeln oder zu einem hohen Kaliumspiegel in Ihrem Blut führt.**

Abschnitt 4

Ein Herzproblem, das als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet wird (und auf Ihrem Elektrokardiogramm, EKG, zu sehen ist) (häufig)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh Oktober 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	05.12.2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	03.02.2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Βάσει στατιστικά σημαντικού σήματος στην EudraVigilance και έπειτα από αναθεώρηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας για το συγκεκριμένο διάστημα που καλύπτει η PSUR, η παράταση του διαστήματος QT έχει συσχετισθεί με τη χρήση της αμιτριπτυλίνης. Συγκεκριμένα, στη διάρκεια του διαστήματος της τρέχουσας PSUR αναφέρθηκαν 105 νέα περιστατικά παράτασης διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (238 συνολικά). Λόγω της κλινικής σημασίας των περιστατικών, η PRAC είναι της γνώμης ότι το παρόν ζήτημα για την ασφάλεια δεν αναφέρεται επαρκώς στις πληροφορίες προϊόντος. Συνεπώς, συμφωνήθηκε ότι υπάρχει ανάγκη για προσθήκη προειδοποίησης, η οποία να επισημαίνει τα περιστατικά της παράτασης του διαστήματος QT και των αρρυθμιών που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Επιπροσθέτως, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία ή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η ανεπιθύμητη ενέργεια της παράτασης του διαστήματος QT θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες προϊόντος με συχνότητα «συχνές» .

Κατά συνέπεια, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αμιτριπτυλίνη, η PRAC θεωρεί δικαιολογημένες τις μεταβολές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμιτριπτυλίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αμιτριπτυλίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχουν την δραστική ουσία αμιτριπτυλίνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η(-οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας του(-ων) προϊόντος(-ων), που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμιτριπτυλίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

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

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

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση:

Παράταση του διαστήματος QT

Έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία, σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Οι διαταραχές ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία) είναι γνωστές παθήσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο προαρρυθμίας.

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Παρακλινικές εξετάσεις με συχνότητα «συχνές»:

Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

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

Θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη φράση:

Παράγραφος 2

Ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παράταση διαστήματος QT» (το οποίο εμφανίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημά σας, ΗΚΓ) και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός) έχουν αναφερθεί με το <ονομασία προϊόντος>. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:

- **έχετε αργό καρδιακό ρυθμό,**
- **έχετε ή είχατε πρόβλημα κατά το οποίο η καρδιά σας δεν μπορούσε να στείλει αίμα στον οργανισμό σας τόσο καλά όσο θα έπρεπε (μια κατάσταση που ονομάζεται καρδιακή ανεπάρκεια),**
- **λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή που ενδέχεται να προκαλέσει καρδιακά προβλήματα ή**
- **έχετε κάποιο πρόβλημα το οποίο σας προκαλεί χαμηλά επίπεδα καλίου ή μαγνησίου ή έχετε υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας.**

Παράγραφος 4

Ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παράταση διαστήματος QT» (το οποίο εμφανίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημά σας, ΗΚΓ) (συχνότητα «συχνές»)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	05/12/2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	03/02/2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

Según los resultados estadísticamente significativos detectados en EudraVigilance y en consonancia con la revisión bibliográfica llevada a cabo en el periodo de tiempo correspondiente a este IPS, el uso de la amitriptilina se asocia a la prolongación del intervalo QT. En concreto, durante el periodo de tiempo correspondiente al IPS actual, se han notificado 105 casos nuevos en los que se observa una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (238 casos en total). Debido a su significación clínica, el PRAC consideró que este problema de seguridad no se había abordado de manera adecuada en la información del producto. Como consecuencia, se ha acordado la necesidad de emitir un aviso que destaque los casos de prolongación del intervalo QT y de arritmia que se han notificado durante el periodoposcomercialización. Además, se aconseja precaución a los pacientes con bradicardia importante o con insuficiencia cardíaca descompensada. Asimismo, la reacción adversa de prolongación del intervalo QT debe añadirse a la información del producto como acontecimiento adverso frecuente.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles sobre la amitriptilina, el PRAC consideró que era necesario realizar cambios en la información de los medicamentos que contienen amitriptilina.

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

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

De acuerdo con las conclusiones científicas para la amitriptilina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) el principio activo amitriptilina es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización del (de los) medicamento(s) en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen amitriptilina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

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

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia:

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y de arritmia durante el periodo poscomercialización. Se aconseja precaución a los pacientes con bradicardia importante, con insuficiencia cardíaca descompensada o que están tomando de manera simultánea fármacos prolongadores del intervalo QT. Se conoce que las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) aumentan el riesgo de sufrir proarritmia.

- Sección 4.8

Los siguientes acontecimientos adversos se deben añadir como frecuentes en el sistema de clasificación de órganos (SOC):

Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Se debe añadir el siguiente texto:

Sección 2

Se han notificado casos de una alteración del corazón denominada “prolongación del intervalo QT” (observada en el electrocardiograma, ECG) y de trastornos del ritmo cardíaco (latido cardíaco rápido o irregular) relacionados con la administración de <nombre del producto>. Informe a su médico si:

- **nota un ritmo cardíaco lento;**
- **tiene o ha tenido un problema en el que el corazón no podía bombear la sangre por el cuerpo de manera adecuada (es decir, un trastorno denominado “insuficiencia cardíaca”);**
- **está tomando cualquier otra medicación que puede causarle problemas del corazón;**
o
- **ha sufrido un problema que le haya disminuido el nivel de potasio o de magnesio, o ha presentado un nivel alto de potasio en sangre.**

Sección 4

Un problema del corazón denominado “prolongación del intervalo QT” (que se observa en electrocardiograma, ECG) (frecuente)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

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

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet amitriptüliini perioodilise ohutusaruande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

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

Seega võttes arvesse olemasolevaid andmeid amitriptüliini kohta leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et amitriptüliini sisaldavate ravimiteabesse tuleb teha muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Amitriptüliini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet amitriptüliin sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

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

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmised hoiatused:

QT intervalli pikenemine

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

- Lõik 4.8

Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada ROK uuringute alla koos esinemissageduse informatsiooniga:

QT intervalli pikenemine EKG-l

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Lisada tuleb järgmised sõnastused:

Lõik 2

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

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

Lõik 4

Südamehäire QT intervalli pikenemine (mida näitab elektrokardiogramm, EKG)

(esinemissagedus sage)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

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

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

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

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

Amitriptyliiniä koskevien saatavilla olevien tietojen perusteella Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoi siten, että amitriptyliiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehtävät muutokset ovat tarpeen.

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

Myyntiluvan (myyntilupien) ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Amitriptyliiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amitriptyliiniä sisältävän lääkevalmisteen (lääkevalmisteiden) hyöty–haitta-tasapaino on suotuista mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 4.4

Varoitus on lisättävä:

QT-ajan pidentyminen

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

- Kohta 4.8

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

Pidentynyt QT-aika EKG:ssa

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Seuraava teksti on lisättävä:

Kohta 2

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

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

Kohta 4

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

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

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

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'amitriptyline, les conclusions scientifiques du CMD(h) sont les suivantes :

L'allongement de l'intervalle QT a été associé à l'utilisation de l'amitriptyline sur la base de l'alerte statistiquement significative lancée dans le cadre du réseau de surveillance EudraVigilance et la consultation de la documentation publiée au cours de cet intervalle PSUR. 105 nouveaux cas présentant un intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme ont été notamment signalés lors de l'intervalle PSUR actuel (soit un total de 238 cas). Compte tenu de son importance clinique, le PRAC a considéré que ce problème lié à la sécurité a mal été traité dans les informations sur le produit. Ainsi, il a été reconnu comme nécessaire d'informer les autorités compétentes du signalement de cas d'allongement de l'intervalle QT durant la période de post commercialisation. Il est également recommandé d'agir avec vigilance pour les patients atteints de bradycardie significative ou d'insuffisance cardiaque non compensée. En outre, l'allongement de l'intervalle QT lié aux effets indésirables doit être intégré aux informations sur le produit à une fréquence donnée.

Ainsi, au vu des données disponibles concernant l'amitriptyline, le PRAC a considéré que les modifications apportées aux informations sur les médicaments contenant de l'amitriptyline s'imposaient.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'amitriptyline, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la substance active l'amitriptyline est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

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

Annexe II

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

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

Un avertissement doit être ajouté :

Allongement de l'intervalle QT

Plusieurs cas d'arythmie et d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés durant la période de post commercialisation. Il est recommandé d'agir avec vigilance pour les patients atteints de bradycardie significative ou d'insuffisance cardiaque non compensée, ou pour les patients prenant simultanément plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT. Les déséquilibres électrolytes (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) sont des pathologies connues pour augmenter le risque de proarythmies.

- Section 4.8

L'effet indésirable suivant doit être intégré aux investigations CSO à une fréquence donnée :

Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

Le(s) terme(s) suivant(s) doi(ven)t être ajouté(s) :

Section 2

Un problème cardiaque dénommé « allongement de l'intervalle QT » (qui apparaît sur l'électrocardiogramme, ECG), ainsi que des troubles du rythme cardiaque (accélération ou irrégularité des battements cardiaques) liés à <nom de produit> ont été signalés. Informez votre médecin si :

- **votre fréquence cardiaque ralentit,**
- **votre cœur n'est pas ou n'a pas été en mesure de pomper le sang au mieux de ses capacités (pathologie dénommée insuffisance cardiaque),**
- **vous prenez d'autres médicaments susceptibles de provoquer des troubles cardiaques ou**
- **vous souffrez d'hypo ou d'hyperkaliémie, ou d'hypomagnésémie.**

Section 4

Un problème cardiaque dénommé « allongement de l'intervalle QT » (qui apparaît sur votre électrocardiogramme, ECG) (à une fréquence donnée)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Octobre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	05/12/2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	03/02/2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Na temelju statistički značajnih signala iz EudraVigilance baze i dodatno iz pregleda objavljene literature u ovom intervalu PSUR-a, produljenje QT intervala povezano je s uporabom amitriptilina. Posebice tijekom trenutnog intervala PSUR-a prijavljeno je 105 novih slučajeva s produljenim QT intervalom elektrokardiograma (238 ukupno). Zbog njegove kliničke značajnosti, PRAC je smatrao kako je ovo pitanje sigurnosti neadekvatno objašnjeno u informacijama o lijeku. Stoga je dogovorena potreba naglašavanja upozorenja da su prijavljeni slučajevi produljenja QT intervala i aritmija u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Pored toga, savjetuje se oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom ili u bolesnika s nekompenziranim zatajenjem srca. Nadalje, nuspojavu produljenje QT intervala potrebno je dodati u informacije o lijeku s učestalošću često.

Stoga, na temelju raspoloživih podataka koji se odnose na amitriptilin, PRAC smatra da su promjene informacija o lijekovima koji sadržavaju amitriptilin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

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

Dodatak II

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

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Produljenje QT intervala

Prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala i aritmija u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Savjetuje se oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom, u bolesnika s nekompenziranom zatajenjem srca ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval. Poznato je da su poremećaji elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezija) stanja koja povećavaju rizik od nastanka aritmije.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati pod klasifikaciju organskih sustava (SOC) Ispitivanja, s učestalošću često:

Produljeni QT interval elektrokardiograma

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

Dio 2

Srčani problem naziva „produljeni QT interval” (koji je vidljiv na Vašem elektrokardiogramu, EKG-u) i poremećaj srčanog ritma (brzi ili nepravilni otkucaji srca) prijavljeni su s <naziv lijeka>. Recite svojem liječniku ako:

- **imate usporene otkucaje srca,**
- **imate ili ste imali problem da Vaše srce nije moglo pumpati krv tijelom onako kako bi trebalo (stanje pod nazivom zatajenje srca),**
- **uzimate bilo koje lijekove koji mogu izazvati srčane probleme, ili**
- **imate problem zbog kojeg Vam je razina kalija ili magnezija u krvi niska, ili Vam je razina kalija visoka.**

Dio 4

Srčani problem naziva „produljeni QT interval” (koji je vidljiv na Vašem elektrokardiogramu, EKG-u) (učestalost često)

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u listopadu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	05. prosinca 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	03. veljače 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

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

Az európai farmakovigilanciai adatbázisból (EudraVigilance) származó statisztikailag szignifikáns jelzések és a PSUR időszakban közzétett szakirodalom alapján az amitriptilin használatával kapcsolatban a QT megnyúlását észlelték. Különösen a jelen PSUR időszak alatt 105 új esetben számoltak be QT megnyúlásról az elektrokardiogramon (összesen 238 esetben). Ennek klinikai jelentősége miatt, a PRAC állásfoglalása szerint a kísérőirat nem foglalkozik megfelelően ezzel a biztonságossági aggállyal. Ezért megállapodás született arról, hogy szükség van egy figyelmeztetésre, amely kihangsúlyozza, hogy a forgalomba hozatalt követő időszakban a QT-intervallum megnyúlásának és arrhythmia eseteiről számoltak be. Továbbá óvatosan kell alkalmazni jelentős bradycardiában vagy dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Mindezek mellett a kísérőiratban a QT megnyúlás mellékhatását is fel kell tüntetnie gyakori előfordulási gyakoriság megjelölésével.

Ezért figyelembe véve az amitriptilinnél rendelkezésre álló adatokat, a PRAC indokoltnak tartja az amitriptilint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosításának az indoklása

Az amitriptilinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amitriptilin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

- 4.4 pont

Az alábbi figyelmeztetést kell hozzáadni:

A QT-intervallum megnyúlása

A forgalomba hozatalt követő időszakban a QT-intervallum megnyúlásának és arrhythmia eseteiről számoltak be. Óvatosan kell alkalmazni jelentős bradycardiában, dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő vagy egyidejűleg QT-intervallum megnyúlást okozó gyógyszereket szedő betegek esetében. Az elektrolit-zavarok (hypokalaemia, hyperkalaemia és hypomagnesaemia) olyan feltételeket jelentenek, amelyek köztudottan fokozzák a proarrhythmia kockázatát.

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokkal kell kiegészíteni a Mellékhatások szervrendszer osztályozás szerinti (SOC) táblázatot a gyakori előfordulási gyakorisági kategória feltüntetésével mellett:

Elektrokardiogram QT megnyúlt

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

2. pont

Egy „QT-intervallum megnyúlásnak” nevezett (az elektrokardiogramján, EKG-n látható) szívpanaszról és a szívritmuszavarokról (gyors vagy szabálytalan szívverésről) számoltak be a <terméknév>-val / vel kapcsolatban. Tájékoztassa kezelőorvosát:

- **ha lassú a szívverése,**
- **ha olyan problémája van vagy volt, hogy a szíve nem tudja megfelelően pumpálni a vért, hogy a szervezetben megfelelően keringesse (ezt az állapotot szívelégtelenségnek nevezzük),**
- **ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek szívproblémákat okozhatnak, vagy**
- **ha olyan betegségben szenved, amely miatt vérének kálium- vagy magnéziumszintje alacsony, vagy ha vérének káliumszintje magas.**

4. pont

„QT-intervallum megnyúlásnak” nevezett (az elektrokardiogramján, EKG-n látható) szívpanasz (gyakori előfordulás)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. október CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015.12.05.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016.02.03.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

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

Á grundvelli tölfærðilega marktæks merkis í EudraVigilance ásamt endurskoðun á birtum heimildum á þessu PSUR-tímabili, hefur lenging QT-bils verið tengd notkun amitryptilíns. Tilkynnt hefur verið um 105 ný tilfelli af lengingu QT-bils á hjartarafriti (alls 238) á yfirstandandi PSUR-tímabili. Vegna klíníks marktækis þessara tilkynninga var PRAC þeirrar skoðunar að ekki væri nægilega vel fjallað um þessa áhættu varðandi öryggi í upplýsingum um lyfið. Af þeim sökum var samþykkt að nauðsynlegt væri að bæta við varnaðarorðum þar sem fram kemur að tilkynnt hefur verið um lengingu QT-bils og hjartsláttartruflanir eftir markaðssetningu lyfsins. Auk þess skal gæta varúðar hjá sjúklingum með verulegan hægslátt eða hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða hjartabilun. Enn fremur skal bæta aukaverkuninni lenging QT-bils við upplýsingar um lyfið með algenga tíðni.

Af þeim sökum, í ljósi fyrirliggjandi gagna varðandi amitryptilín, ályktaði PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda amitryptilín væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

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

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

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi.

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

- Kafli 4.4

Varnaðarorðum skal bætt við:

Lenging QT-bils

Tilkynnt hefur verið um lengingu QT-bils og hjartsláttartruflanir eftir markaðssetningu lyfsins. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulegan hægslátt, hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða hjartabilun og hjá sjúklingum sem nota lyf sem lengja QT-bil. Þekkt er að truflanir á blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðkalíumhækkun, blóðmagnesium-lækkun) er ástand sem geta aukið hættu á forstigi hjartsláttartruflana.

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir rannsóknaniðurstöður í flokkun eftir líffærum (SOC) með algenga tíðni:

Lenging QT-bils á hjartarafriti

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils

Bæta skal við eftirfarandi texta:

Kafli 2

Tilkynnt hefur verið um hjartavandamál sem kallast „lenging á QT-bili“ (sem sést á hjartarafriti, EKG) og hjartsláttartruflanir (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) með <heiti lyfs>. Hafðu samband við lækinn ef þú:

- ert með hægán hjartslátt,
- ert með eða hefur verið með vandamál þar sem hjartað getur ekki dælt blóðinu um líkamann eins vel og það ætti að gera (ástand sem kallast hjartabilun),
- tekur einhver önnur lyf sem geta valdið hjartavandamálum, eða
- ert með vandamál sem lækkar gildi kalíums eða magnesiums eða hækkar gildi kalíums í blóðinu.

Kafli 4

Hjartavandamál sem kallast „lenging á QT-bili“ (sem sést á hjartarafriti, EKG) (tíðni algeng)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á samkomulaginu

Samþykki CMDh á samkomulaginu:	CMDh fundur október 2015
Þýðingar á viðaukum samkomulagsins sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	05/12/2015
Innleiðing aðildarríkjanna á samkomulaginu (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	03/02/2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

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

Sulla base di un segnale statisticamente significativo in EudraVigilance e inoltre sul riesame della letteratura pubblicata in questo intervallo PSUR, il prolungamento QT è stato associato all'uso di amitriptilina. Specificamente, durante l'intervallo PSUR attuale sono stati segnalati 105 nuovi casi con prolungamento QT all'elettrocardiogramma (238 in totale). Per causa della rilevanza clinica, il PRAC era dell'opinione che questa problematica di sicurezza fosse trattata in modo inadeguato nelle informazioni sul prodotto. Pertanto, si è concordato il bisogno di un'avvertenza che sottolinei che sono stati segnalati casi di un prolungamento dell'intervallo QT e aritmia durante il periodo post-marketing. Inoltre, si consiglia cautela per i pazienti con bradicardia rilevante o per i pazienti con un'insufficienza cardiaca scompensata. Inoltre, la reazione avversa del prolungamento QT dovrebbe essere aggiunta alle informazioni sul prodotto con una frequenza comune,.

Pertanto, in vista dei dati disponibili riguardo all'amitriptilina, il PRAC ha considerato che le variazioni alle informazioni sul prodotto di medicinali contenenti amitriptilina erano giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

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

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

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

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza:

Prolungamento dell'intervallo QT

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia durante il periodo di post-marketing. Si consiglia cautela per i pazienti con bradicardia rilevante o per i pazienti con un'insufficienza cardiaca scompensata, o in pazienti che assumono farmaci che prolungano l'intervallo QT. I disturbi elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) sono condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta negli esami di classificazione sistemica organica (SOC) con una frequenza comune:

Prolungamento QT all'elettrocardiogramma

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

Deve essere aggiunta la seguente dicitura:

Paragrafo 2

Sono stati segnalati con <nome del prodotto> un problema di cuore chiamato "intervallo QT prolungato" (che viene mostrato sull'elettrocardiogramma, ECG) e disturbi del ritmo cardiaco (battito cardiaco rapido o irregolare). Informi il medico se:

- **ha il battito cardiaco rallentato,**
- **ha o ha avuto un problema per cui il cuore non può pompare il sangue attraverso il corpo come dovrebbe (una condizione chiamata insufficienza cardiaca),**
- **sta prendendo qualsiasi altro farmaco che potrebbe causare problemi di cuore, o**
- **ha un problema che Le causa un basso livello di potassio o magnesio, o un alto livello di potassio nel sangue.**

Paragrafo 4

Un problema di cuore chiamato "intervallo QT prolungato" (che è mostrato sul Suo elettrocardiogramma, ECG) (frequenza comune)

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Ottobre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	05/12/2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	03/02/2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

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

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie amitriptiliną, PRAC nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amitriptilino, informacinius dokumentus.

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

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

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

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kuris (-ie) buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amitriptilino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

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

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.4 skyrius

Reikia įrašyti įspėjimą:

QT intervalo pailgėjimas

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

- 4.8 skyrius

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

QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Reikia įrašyti tokį tekstą:

2 skyrius

Vartojant <preparato pavadinimas> gauta pranešimų apie širdies sutrikimą, vadinama „QT intervalo pailgėjimu“ (kuris matomas Jūsų elektrokardiogramoje, EKG), ir širdies ritmo sutrikimus (greitą arba netolygų širdies plakimą). Pasakykite gydytojui, jeigu:

- **Jūsų širdies susitraukimų dažnis mažas;**
- **esate turėję arba turite sutrikimą, dėl kurio širdis negali pumpuoti kraujo po Jūsų organizmą taip gerai, kaip turėtų (tai vadinama širdies nepakankamumu);**
- **vartojate bet kokius kitus vaistus, kurie gali sukelti širdies sutrikimų, arba**
- **turite negalavimą, dėl kurio Jūsų kraujyje yra sumažėjęs kalio ar magnio arba padidėjęs kalio kiekis.**

4 skyrius

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

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

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

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Pamatojoties uz statistiski nozīmīgu signālu no EudraVigilance un papildus no publicētās literatūras pārlūkošanas šajā PADZ intervālā, ir konstatēta QT intervāla pagarināšanās saistība ar amitriptilīna lietošanu. Specifiski šajā PADZ intervālā ir ziņots par 105 jauniem elektrokardiogrammas QT intervāla pagarinājuma gadījumiem (kopā 238). Šī novērojuma klīniskā nozīmīguma dēļ PRAC uzskatīja, kas šie drošuma apsvērumi nav pietiekami atspoguļoti zāļu informācijā. Tāpēc tika pieņemts lēmums par brīdinājuma nepieciešamību, kurā tiktu uzsvērts, ka pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par QT intervāla pagarinājuma un aritmijas gadījumiem. Papildus tiek ieteikts ievērot piesardzību pacientiem ar nozīmīgu bradikardiju vai pacientiem ar nekompensētu sirds mazspēju. Turklāt zāļu informācijā jāpievieno QT intervāla pagarinājums kā nevēlamā blakusparādība ar biežumu „bieži”.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par amitriptilīnu, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā zālēm, kas satur amitriptilīnu, ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par amitriptilīnu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu amitriptilīnu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno brīdinājums:

QT intervāla pagarinājums

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par QT intervāla pagarinājuma un aritmijas gadījumiem. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar nozīmīgu bradikardiju vai pacientiem ar nekompensētu sirds mazspēju, vai pacientiem, kas vienlaicīgi lieto QT intervālu pagarinošas zāles. Ir zināms, ka elektrolītu līdzsvara traucējumi (hipokalēmija, hiperkalēmija, hipomagnezēmija) ir stāvokļi, kas palielina proaritmijas risku.

- 4.8. apakšpunkts

OSK Izmeklējumos jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība ar biežumu „bieži”:

elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos

Jāpievieno šāds formulējums:

2. punkts

<Zāļu nosaukums> ir novērota sirdsdarbības problēma ar nosaukumu „pagarināts QT intervāls” (kas parādās Jūsu elektrokardiogrammā, EKG) un sirds ritma traucējumi (ātra vai neregulāra sirdsdarbība). Pastāstiet savam ārstam, ja:

- **Jums ir lēna sirdsdarbība;**
- **Jums ir vai ir bijusi problēma, kad Jūsu sirds nespēja apgādāt Jūsu ķermeni ar asinīm tik labi, kā būtu vajadzīgs (stāvoklis, ko sauc par sirds mazspēju);**
- **Jūs lietojat jebkādas citas zāles, kas var izraisīt sirds problēmas;**
- **Jums ir problēma, kas Jums rada zemu kālija vai magnija līmeni, vai augstu kālija līmeni asinīs.**

4. punkts

Sirdsdarbības problēma ar nosaukumu „pagarināts QT intervāls” (kas parādās Jūsu elektrokardiogrammā, EKG) (biežums „bieži”)

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana:	2015. gada oktobris CMDh sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	05/12/2015
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	03/02/2016

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Abbażi ta' sinjal statistikament sinifikanti fil-Viġilanza Eudra u wara r-reviżjoni tal-letteratura ppubblikata f'dan l-intervall tal-PSUR, it-titwil tal-QT kien assoċjat mal-użu ta' amitriptyline. Speċifikament, matul l-intervall kurrenti tal-PSUR ġew irrappurtati 105 każ ġdid b'elektrokardjogramma li turi titwil tal-QT (238 b'kollox). Minhabba s-sinifikat kliniku tiegħu, il-PRAC kien tal-opinjoni li dan it-tħassib dwar is-sigurtà ma kienx indirizzat b'mod adegwat fl-informazzjoni tal-prodott. Għalhekk, kien hemm qbil dwar il-bżonn ta' twissija li tenfasizza li każijiet ta' titwil tal-intervall tl-QT u aritmija kienu rappurtati matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Barra minn hekk, għandha tintuża kawtela fil-każ ta' pazjenti li għandhom bradikardija sinifikanti jew f'pazjenti b'insuffiċjenza mhux ikkumpensata tal-qalb. Ukoll, ir-reazzjoni avversa tat-titwil tal-QT għandha tiġi miżjuda mal-informazzjoni tal-prodott bi frekwenza komuni.

Għalhekk, abbażi tad-dejta disponibbli dwar amitriptyline, il-PRAC qies li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom amitriptyline, kienu ġġustifikati.

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

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

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

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodott(i) taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom amitriptyline huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-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 ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiġi miżjuda:

Titwil tal-intervall tal-QT

Każijiet ta' titwil tal-intervall tal-QT u aritmija kienu rrappurtati matul il-perjodu ta' wara t-tgħid fis-sug. Kawtela hija rrakkomandata f'pazienti bi bradikardija sinifikanti, f'pazienti b'insuffiċjenza tal-qalb mhux ikkompensata, jew f'pazienti li jieħdu mediċini fl-istess ħin li jtaflu l-QT . Disturbi fl-elettroliti (ipokalemija, iperkalemija, ipomanjesimja) huma magħrufa li huma kundizzjonijiet li jżidu r-riskju proaritmiku.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġi miżjuda taħt is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) Investigazzjonijiet bi frekwenza komuni:

Elettrokardjogramm li juri titwil tal-QT

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

Il-kliem li ġej għandu jiġi miżjud:

Sezzjoni 2

Problema tal-qalb imsejha "titwil fl-intervall tal-QT" (li jintwera fuq l-elettrokardjogramm tiegħek, ECG) u disturbi fir-ritmu tal-qalb (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari) kienu rrappurtati b'<isem tal-prodott>. Kellew lit-tabib tiegħek jekk inti:

- **għandek rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod,**
- **għandek jew kellek xi problema fejn qalbek ma tistax tippompja demm madwar ġismek kif suppost (kundizzjoni msejha insuffiċjenza tal-qalb),**
- **qed tieħu kwalunkwe mediċini oħra li jistgħu jikkawunaw problemi tal-qalb, jew**
- **għandek problema li twassal għal livell baxx ta' potassju jew manjesju, jew livell għoli ta' potassju fid-demm tiegħek.**

Sezzjoni 4

Problema tal-qalb imsejha "titwil fl-intervall tal-QT" (li jintwera fuq l-elettrokardjogramm tiegħek, ECG) frewzenza komuni)

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ottubru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	05/12/2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	03/02/2016

Bijlage I

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de
voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel
brengen**

Wetenschappelijke conclusies

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

Op basis van een statistisch significant signaal in EudraVigilance en naar aanleiding van de beoordeling van gepubliceerde literatuur in dit PSUR-interval, werd QT-verlenging geassocieerd met het gebruik van amitriptyline. In dit huidige PSUR-interval werden 105 nieuwe gevallen met QT-verlenging op elektrocardiogram gemeld (238 in totaal). Vanwege de klinische significantie was de PRAC van mening dat aan dit veiligheidsonderwerp onvoldoende aandacht werd besteed in de productinformatie. Daarom werd besloten tot een waarschuwing dat er gevallen van verlenging van het QT-interval en aritmie werden gemeld tijdens de periode na het in de handel brengen. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij patiënten met significante bradycardie of patiënten met ongecompenseerd hartfalen. Bovendien moet de bijwerking QT-verlenging toegevoegd worden aan de productinformatie met vaak als frequentie-indicatie.

Gezien de beschikbare gegevens betreffende amitriptyline was de PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelenproducten die amitriptyline bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

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

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

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

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Er moet een waarschuwing worden toegevoegd:

Verlenging van het QT-interval

Na het in de handel brengen werden er gevallen van verlenging van het QT-interval en aritmie gemeld. Er is voorzichtigheid geboden bij patiënten met significante bradycardie, patiënten met ongecompenseerd hartfalen of patiënten die gelijktijdig QT-verlengende geneesmiddelen nemen. Het is bekend dat verstoringen in de elektrolyten balans (hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie) het risico op pro-aritmie doen toenemen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de SOC-onderzoeken (Orgaan Klasse Systeem) met vaak als frequentie-indicatie:

elektrocardiogram QT verlengd

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

De volgende bewoordingen moeten worden toegevoegd:

Rubriek 2

Een hartprobleem met de naam “verlenging van het QT-interval” (dat te zien is op uw elektrocardiogram, ecg) en hartritmestoornissen (snelle of onregelmatige hartslag) werden gemeld bij gebruik van <productnaam>. Vertel het uw arts als u:

- **een lage hartslag hebt,**
- **een probleem hebt of hebt gehad waarbij uw hart het bloed niet voldoende door uw lichaam kan pompen (een aandoening die hartfalen wordt genoemd),**
- **andere geneesmiddelen neemt die hartproblemen kunnen veroorzaken, of**
- **een probleem hebt dat een laag kalium- of magnesiumgehalte, of een hoog kaliumgehalte in uw bloed veroorzaakt,**

Rubriek 4

Een hartprobleem met de naam “verlenging van het QT-interval” (dat te zien is op uw elektrocardiogram, ecg) (frequentie vaak)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

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

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

Basert på et statistisk signifikant signal i EudraVigilance samt ytterligere en gjennomgang av publisert litteratur for dette PSUR-intervallet, er QT-forlengelse ved EKG assosiert med bruk av amitriptylin. I dette PSUR-intervallet er 105 nye tilfeller av QT-forlengelse rapportert (totalt 238). På grunn av den kliniske betydningen mente PRAC at denne sikkerhetsinformasjonen var utilstrekkelig håndtert i produktinformasjonen. Derfor ble det enighet om at det er behov for en advarsel som fremhever at det er rapportert tilfeller av QT-forlengelse og arytmier i perioden etter markedsføring. I tillegg anbefales det å utvise forsiktighet hos pasienter med betydelig bradykardi eller hos pasienter med ukompensert hjertesvikt. Videre skal bivirkningen QT-forlengelse legges til i produktinformasjonen med frekvens vanlige.

På grunn av de tilgjengelige data vedrørende amitriptylin, vurderte PRAC at endring av produktinformasjonen for legemidler som inneholder amitriptylin er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

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

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

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder amitriptylin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent legemiddel

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen

- Pkt. 4.4

Det skal legges til en advarsel:

QT-forlengelse

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

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under organklasser systemet (SOC) med frekvens vanlige:

Elektrokardiogram QT-forlengelse

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget

Følgende ordlyd skal legges til:

Pkt. 2

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

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

Pkt. 4

Et hjerteproblem som kalles "forlenget QT-intervall" (som vises på elektrokardiogram, EKG) (frekvens vanlige)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtaket:	Oktober 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	05/12/2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	03/02/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

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

Na podstawie statystycznie istotnego sygnału wykrytego w systemie EudraVigilance oraz po przeglądzie opublikowanego piśmiennictwa z tego okresu PSUR, stwierdzono związek między stosowaniem amitryptyliny a wydłużeniem odstępu QT. Konkretnie, w okresie ujętym w bieżącym raporcie PSUR zgłoszono 105 nowych przypadków wydłużenia odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym (łącznie 238 przypadków). Z uwagi na znaczenie kliniczne tej nieprawidłowości, komitet PRAC uznał, że to zastrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa jest w nieodpowiedni sposób zasygnalizowane w drukach informacyjnych produktu. Dlatego ustalono, że konieczne jest zamieszczenie ostrzeżenia informującego o zgłaszanych przypadkach wydłużenia odstępu QT i arytmii w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Ponadto zaleca się ostrożność u osób z istotną bradykardią oraz u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca. Oprócz tego do druków informacyjnych produktu należy dodać działanie niepożądane „wydłużenie odstępu QT” z podaniem częstości występowania określonej jako „częste”.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych dotyczących amitryptyliny, PRAC uznał za konieczne wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających amitryptylinę.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

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

CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające amitryptylinę 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 produktów leczniczych
dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać ostrzeżenie następującej treści:

Wydłużenie odstępu QT

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

- Punkt 4.8

W sekcji „Badania diagnostyczne” w klasyfikacji układów i narządów (SOC) należy dodać następujące działanie niepożądane z częstością występowania określoną jako „częste”:

Wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

Należy dodać następujące twierdzenia:

Punkt 2

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

- **spowolniona czynność serca,**
- **występujący aktualnie lub w przeszłości stan nazywany niewydolnością serca (niezdolność serca do prawidłowego pompowania krwi w organizmie),**
- **przyjmowanie leków, które mogą wywoływać zaburzenia czynności serca**

lub

- **występowanie zaburzeń powodujących we krwi małe stężenia potasu lub magnezu albo duże stężenie potasu.**

Punkt 4

Zaburzenie czynności serca zwane „wydłużeniem odstępu QT” (widoczne w zapisie elektrokardiograficznym, EKG) (częstość występowania określona jako „częsta”)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania zgody

Przyjęcie zgody CMDh:	Posiedzenie CMDh w październiku 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do zgody właściwym organom narodowym:	05/12/2015
Wprowadzenie zgody w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	03/02/2016

Anexo I

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

Conclusões científicas

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

Com base num sinal estatisticamente significativo na EudraVigilance e na sequência da revisão da literatura publicada neste intervalo de RPS, o prolongamento QT tem sido associado à utilização de amitriptilina. Especificamente durante o atual intervalo de RPS, foram notificados 105 novos casos com prolongamento QT no eletrocardiograma (238 no total). Devido à sua importância clínica, o PRAC foi da opinião de que esta preocupação de segurança foi abordada de forma inadequada na informação do produto. Por este motivo, foi acordada a necessidade de um aviso realçando que foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia durante o período de pós-comercialização. Além disso, é aconselhada cautela em doentes com bradicardia significativa ou em doentes com insuficiência cardíaca descompensada. Mais ainda, a reação adversa “prolongamento QT” deve ser adicionada à informação do medicamento com uma frequência “frequente”.

Assim, perante os dados disponíveis relativamente à amitriptilina, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento dos medicamentos contendo amitriptilina eram justificáveis.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à amitriptilina, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa amitriptilina é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

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

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos
autorizados por meio de procedimentos nacionais**

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

- Secção 4.4

Deve ser adicionado um aviso:

Prolongamento do intervalo QT

Foram comunicados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia durante o período de pós-comercialização. É aconselhada cautela em doentes com bradicardia significativa, em doentes com insuficiência cardíaca descompensada ou em doentes a tomar concomitantemente medicamentos prolongadores do intervalo QT. As alterações de eletrólitos (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia) são conhecidas por serem situações que aumentam o risco proarritmico.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas à classe de sistemas de órgãos (CSO) "Exames complementares de diagnóstico" com uma frequência "frequente":

Prolongamento QT no eletrocardiograma

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

Deve ser acrescentado o texto seguinte:

Secção 2

Foram comunicados um problema de coração chamado "intervalo QT prolongado" (que é revelado no seu eletrocardiograma, ECG) e afeções do ritmo cardíaco (batimento cardíaco rápido ou irregular) com <nome do medicamento>. Fale com o seu médico se:

- **tem um ritmo cardíaco lento,**
- **teve ou tem um problema no qual o seu coração não consegue bombear o sangue em redor do corpo tão bem como deveria (uma condição chamada insuficiência cardíaca),**
- **está a tomar qualquer outra medicação que possa provocar problemas no coração, ou**
- **tem um problema que determine um nível baixo de potássio ou magnésio ou um nível elevado de potássio no seu sangue.**

Secção 4

Um problema de coração chamado "intervalo QT prolongado" (que é revelado no seu eletrocardiograma, ECG) (frequência "frequente")

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em outubro de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	05/12/2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IAIN pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	03/02/2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

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

Pe baza unui semnal semnificativ statistic în EudraVigilance și ulterior după revizuirea documentelor publicate în cadrul acestui interval RPAS, prelungirea QT a fost asociată cu utilizarea amitriptilinei. Mai ales în timpul intervalului RPAS actual, s-au raportat 105 cazuri noi cu QT prelungit la electrocardiogramă (în total, 238). Datorită semnificației sale clinice, PRAC a fost de părere că această problemă legată de siguranță a fost abordată în mod inadecvat în cadrul prospectului. Prin urmare, s-a convenit asupra necesității unei avertizări care să evidențieze faptul că s-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmie în timpul perioadei de după introducerea pe piață. În plus, se recomandă atenție la pacienții cu bradicardie semnificativă sau la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată. Mai mult, reacția adversă de prelungire a QT trebuie adăugată în prospect împreună cu frecvența cunoscută.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la amitriptilină, PRAC a considerat că se justifică modificarea informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin amitriptilină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

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

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

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

Anexa II

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o avertizare:

Prelungirea intervalului QT

S-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT si aritmie în timpul perioadei de după introducerea pe piață. Se recomandă atenție la pacienții cu bradicardie semnificativă, la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată sau la pacienții care iau concomitent medicamente de prelungire a QT. Perturbările de natură electrolitică (hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia) sunt cunoscute drept afecțiuni care cresc riscul proaritmie.

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul Investigațiilor pe aparate, sisteme și organe (SOC) cu frecvență cunoscută:

Electrocardiogramă cu QT prelungit

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

Trebuie adăugată următoarea formulare:

Pct. 2

S-a raportat o problemă cardiacă numită „interval QT prelungit” (care apare la electrocardiogramă, ECG) și afecțiuni de ritm cardiac (bătăi rapide sau neregulate) la utilizarea <numele produsului>. Spuneți medicului dacă:

- **aveți bătăi cardiace lente.**
- **aveți sau ati avut o problemă în care inima nu poate pompa sângele în corp pe cât de bine ar trebui (o afecțiune numită insuficiență cardiacă),**
- **luați orice alte medicamente care pot cauza probleme cardiace sau**
- **aveți o problemă care determină un nivel scăzut de potasiu sau magneziu sau un nivel ridicat de potasiu în sânge.**

Pct. 4

O problemă cardiacă numită „interval QT prelungit” (care apare la electrocardiogramă, ECG) (frecvență cunoscută)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Ședința CMDh din octombrie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	05/12/2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	03/12/2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Na základe štatisticky významného signálu v systéme EudraVigilance a tiež podľa recenzie publikovanej literatúry v tomto intervale PSUR súviselo predĺženie intervalu QT s používaním amitriptylínu. Konkrétne bolo počas aktuálneho intervalu PSUR zaznamenaných 105 nových prípadov s predĺženým intervalom QT na elektrokardiograme (z celkového počtu 238). Z dôvodu klinickej závažnosti týchto výsledkov dospel PRAC k názoru, že toto bezpečnostné riziko nebolo v informáciách o lieku dostatočne zohľadnené. Bola preto odsúhlasená nutnosť doplniť informácie varovaním zdôrazňujúcim, že po vydaní rozhodnutia o registrácii boli zaznamenané prípady predĺženého intervalu QT a arytmie. Okrem toho sa odporúča opatrnosť pacientom s závažnou bradykardiou alebo pacientom s nekompenzovaným zlyhaním srdca. Ďalej je potrebné doplniť do informácií o lieku nežiaduce účinky v podobe predĺženého intervalu QT a ich obvyklú frekvenciu výskytu.

Preto sa PRAC po zohľadnení dostupných údajov týkajúcich sa amitriptylínu domnieva, že požiadavka na zmenu informácií o liekoch obsahujúcich amitriptylín je oprávnená.

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

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

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

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

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 4.4

Má byť doplnené nasledujúce varovanie:

Predĺženie intervalu QT

Po vydaní rozhodnutia o registrácii boli zaznamenané prípady predĺženia intervalu QT a arytmie. Opatrnosť sa odporúča pacientom s významnou bradykardiou, pacientom s nekompenzovaným zlyhaním srdca alebo pacientom, ktorí súčasne užívajú lieky predlžujúce interval QT. Známymi stavmi zvyšujúcimi riziko arytmie sú poruchy elektrolytov (hypokaliémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia).

- Časť 4.8

Je potrebné doplniť nasledujúci nežiaduci účinok v rámci triedy orgánových systémov (SOC) – vyšetrenia, s frekvenciou výskytu:

Predĺžený interval QT na elektrokardiograme

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny

Má byť doplnený nasledujúci text:

Časť 2

V súvislosti s liekom <názov lieku> bol zaznamenaný problém so srdcom zvaný „predĺžený interval QT“ (ktorý sa prejavuje na elektrokardiograme, EKG) a poruchy srdcového rytmu (vysoká alebo nepravidelná tepová frekvencia). Informujte svojho lekára v týchto prípadoch:

- **ak máte nízku tepovú frekvenciu.**
- **ak máte alebo ste mali problém, pri ktorom srdce nedokázalo riadne čerpať krv celým krvným obehom (stav zvaný zlyhanie srdca).**
- **ak užívate akékoľvek iné lieky, ktoré môžu spôsobiť srdcové problémy, alebo**
- **ak máte problém, ktorý spôsobuje nízku hladinu draslíka alebo horčíka alebo ak máte vysokú hladinu draslíka v krvi.**

Časť 4

Problém so srdcom zvaný „predĺžený interval QT“ (ktorý sa prejavuje na elektrokardiograme, EKG) (frekvencia výskytu -časté)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie zmluvy CMDh

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh október 2015
Zaslanie prekladov príloh k zmluve príslušným vnútroštátnym orgánom:	05/12/2015
Vykonanie dohody koordinačnej skupiny členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	03/02/2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

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

Na podlagi statistično pomembnega signala iz podatkovne zbirke EudraVigilance in po pregledu objavljene literature v tem obdobju ocenjevanja poročil PSUR so z uporabo amitriptilina povezali podaljšanje intervala QT. Zlasti v trenutnem obdobju ocenjevanja poročil PSUR so poročali o 105 novih primerih podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu (skupno 238 primerov). Zaradi klinične pomembnosti tega signala je odbor PRAC menil, da ta varnostni zadržek v informacijah o zdravilu ni ustrezno obravnavan. Zato so sklenili, da je potreba po varnostnem opozorilu, da so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih podaljšanja intervala QT in aritmiji, utemeljena. Poleg tega se pri bolnikih s klinično pomembno bradikardijo ter pri bolnikih z nekompenziranim popuščanjem srca svetuje previdnost. Neželeni učinek podaljšanja intervala QT je treba dodati v informacije o zdravilu s pogostnostjo pogosto.

Zato je glede na razpoložljive podatke o amitriptilinu odbor PRAC menil, da so spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo amitriptilin, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amitriptilin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) amitriptilin ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

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

Priloga II

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

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

- Poglavje 4.4

Dodati je treba opozorilo:

Podaljšanja intervala QT

V obdobju po uvedbi zdravila na trg so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in aritmiji. Previdnost je potrebna pri bolnikih s klinično pomembno bradikardijo, pri bolnikih z nekompenziranim popuščanjem srca ter pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT. Motnje elektrolitov (hipokaliemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija) so znani dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek aritmije.

- Poglavje 4.8

Organskemu sistemu (SOC) »Preiskave« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »pogosto«:

Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu

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

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Poglavje 2

Pri zdravilu <ime zdravila> so poročali o težavah s srcem, imenovanih »podaljšanje intervala QT« (ki se pokaže na vašem elektrokardiogramu, EKG) in o motnjah srčnega ritma (hitrem ali nepravilnem srčnem utripu). Povejte zdravniku, če:

- **imate počasen srčni utrip,**
- **imate ali ste imeli težave, pri katerih vaše srce ni sposobno načrpati zadostne količine krvi (motnja, imenovana srčno popuščanje),**
- **jemljete katera koli druga zdravila, ki lahko povzročijo težave s srcem, ali**
- **imate motnjo, ki povzroča nizke ravni kalija ali magnezija oziroma visoke ravni kalija v vaši krvi.**

Poglavje 4

Težave s srcem, imenovane »podaljšanje intervala QT« (ki se pokaže na vašem elektrokardiogramu, EKG) (pogostnost pogosta)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za izvajanje sporazuma skupine

Sprejem sporazuma skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2015
Posredovanje prevodov prilog k sporazumu skupine CMDh pristojnim nacionalnim organom:	05/12/2015
Uveljavitev sporazuma skupine CMDh s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	03/02/2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

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

Baserat på en statistiskt signifikant signal i EudraVigilance samt granskning av publicerad litteratur i detta PSUR intervall, har QT-förlängning associerats med användning av amitriptylin. Speciellt under det nuvarande PSUR-intervallet har 105 nya fall med QT-förlängning på elektrokardiogram rapporterats (238 totalt). På grund av dess kliniska signifikans ansåg PRAC att detta säkerhetsproblem var otillräckligt behandlat i produktinformationen. Därför avtalades det att det behövs en varning som belyser att fall av QT-förlängning och arytmi har rapporterats under perioden efter marknadsföringen. Dessutom rekommenderas försiktighet hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med icke kompenserad hjärtsvikt. Vidare bör biverkningen QT-förlängning läggas till produktinformationen med frekvensen vanlig.

Därför ansåg PRAC, med anledning av tillgängliga uppgifter om amitriptylin, att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller amitriptylin, var befogat.

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande(n) för försäljning ändras

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

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

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till:

Förlängning av QT-intervall

Fall av QT-förlängning och arytm har rapporterats under perioden efter marknadsföringen. Försiktighet rekommenderas hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med icke kompenserad hjärtsvikt, eller hos patienter som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel. Elektrolytstörningar (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) är kända för att vara tillstånd som ökar risken för proarytmi.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklass (SOC) Utredningar, med frekvensen vanlig:

QT-förlängning på elektrokardiogram

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

Följande lydelse ska läggas till:

Avsnitt 2

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

- **har långsam hjärtrytm,**
- **har eller har haft problem med att ditt hjärta inte kan pumpa runt blodet i kroppen så bra som det borde (ett tillstånd som kallas hjärtsvikt),**
- **tar något annat läkemedel som kan orsaka hjärtproblem, eller**
- **har problem som medför låga nivåer av kalium eller magnesium, eller höga nivåer av kalium i blodet.**

Avsnitt 4

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

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Anammande av CMDh:s överenskommelse:	Oktober 2015 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	05/12/2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	03/02/2016