



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015
EMA/729667/2015
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: furosemide

Procedure no.: PSUSA/00001491/201501



Приложение I

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

Научни заключения

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

Бе потвърдено, че подаденият сигнал „глухота“, който вече е приключил, е важен идентифициран риск през текущия отчетен период. Следователно глухотата (понякога необратима) трябва да се добави към продуктова информация.

Освен това по време на отчетния интервал е имало няколко случая на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и поради това е подаден сигнал, който е оценен и приключил. AGEP трябва да се добави към продуктова информация и да се разглежда като важен идентифициран риск.

Симптоматична хипотония, водеща до замаяност, припадане или загуба на съзнание, може да се появи при пациенти, лекувани с фуросемид, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти, приемащи други лекарства, които могат да предизвикат хипотония, както и пациенти с други заболявания, които са рискови за развитието на хипотония. Въпросът за хипотонията вече е споменат в редица точки в продуктова информация обаче рискът от замаяност/припадане или загуба на съзнание (причинено от хипотония) не е вписан в продуктова информация и трябва да бъде включен.

Следователно, с оглед на наличните данни относно фуросемид, PRAC счита, че промените в продуктова информация за лекарствени продукти, съдържащи фуросемид, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешенията за употреба

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

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи фуросемид, 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 (новият текст да е с удебелен шрифт и подчертан, а изтритият текст да е зачеркнат):

- Раздел: 4.4

Предупреждението трябва да се добави към „особено внимание и/или необходимост от понижаване на дозата“, както следва:

Симптоматична хипотония, водеща до замаяност, припадане или загуба на съзнание, може да се появи при пациенти, лекувани с фуросемид, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти, приемащи други лекарства, които могат да предизвикат хипотония, както и пациенти с други заболявания, които са рискови за развитието на хипотония.

- Раздел: 4.8:

Следната нежелана реакция трябва да се добави към „Нарушения на нервната система по системно-органи класове с неизвестна честота“:

Замаяност, припадане и загуба на съзнание (причинени от симптоматична хипотония).

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с неизвестна честота:

остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на ухото и лабиринта“ с нечеста честота:

глухота (понякога необратима)

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

- Раздел 2:

Следната нежелана реакция трябва да се добави към „Предупреждения и предпазни мерки, Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете «име на продукта»“:

Ако сте в старческа възраст, ако приемате други лекарства, които могат да причинят спадне на кръвното налягане и ако имате други заболявания, при които има риск от спадане на кръвното налягане.

- Раздел 4:

Следните нежелани реакции трябва да се добавят с неизвестна честота:

остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (остър лекарствен обрив с повишена температура)
замаяност, припадане и загуба на съзнание (причинени от симптоматична хипотония).

Съобщени са следните нечести нежелани реакции:

глухота (понякога необратима)

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	септември 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	07/11/2015
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	06/01/2016

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

Ve stávajícím vykazovaném období bylo potvrzeno, že uzavřený signál „hluchota“ představuje významné identifikované riziko. Proto je třeba hluchotu (někdy nevratnou) doplnit do údajů o přípravku.

Dále se v průběhu vykazovaného intervalu vyskytlo několik případů akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a v souvislosti s ní byl detekován příslušný signál, který byl posouzen a uzavřen. Akutní generalizovanou exantematózní pustulózu je třeba doplnit do údajů o přípravku a považovat ji za významné identifikované riziko.

U pacientů léčených furosemidem, zejména u starších pacientů, pacientů užívajících další léky, které mohou způsobit hypotenzi, a u pacientů s jiným zdravotním stavem, který představuje riziko hypotenze, se může vyskytnout symptomatická hypotenze vedoucí k závratím, mdlobám nebo ztrátě vědomí. Problém hypotenze je u mnoha bodů údajů o přípravku již uveden, avšak riziko závratí/mdlob nebo ztráty vědomí (způsobených hypotenzí) v údajích o přípravku uvedeno není a je třeba je doplnit.

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se furosemidu proto výbor PRAC soudí, že změny v údajích o přípravku léčivých přípravků obsahujících furosemid jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

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

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text je podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý):

- Bod 4.4

Do části „zvláštní opatření a/nebo snížení dávky je zapotřebí při následujících stavech“ je třeba doplnit následující upozornění:

U pacientů léčených furosemidem, zejména u starších pacientů, pacientů užívajících další léky, které mohou způsobit hypotenzi, a u pacientů s jiným zdravotním stavem, který představuje riziko hypotenze, se může vyskytnout symptomatická hypotenze vedoucí k závratím, mdlobám nebo ztrátě vědomí.

- Bod 4.8:

Do třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

Závratě, mdloby a ztráta vědomí (způsobené symptomatickou hypotenzí).

Do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáň je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Do třídy orgánových systémů Poruchy ucha a labyrintu je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s frekvencí „méně časté“:

hluchota (někdy nevratná)

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text je podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý):

- Bod 2

V části Upozornění a opatření do odstavce Před užitím přípravku «název přípravku» se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem je třeba doplnit následující nežádoucí účinek:

Pokud jste starší, užíváte další léky, které mohou způsobit pokles krevního tlaku, a pokud máte jiný zdravotní stav, který představuje riziko poklesu krevního tlaku.

- Bod 4

Je třeba doplnit následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

**Závažná kožní vyrážka (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza AGEP) (akutní febrilní léková erupce)
závratě, mdloby a ztráta vědomí (způsobené symptomatickou hypotenzí)**

Následující nežádoucí účinky s frekvencí „méně časté“:

hluchota (někdy nevratná)

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	07/11/2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	06/01/2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

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

Det lukkede signal "døvhed" er bekræftet som værende en betydelig identificeret risiko i den aktuelle rapporteringsperiode. Døvhed (undertiden irreversibel) skal derfor tilføjes i produktinformationen.

I rapporteringsperioden var der derudover flere tilfælde af akut, generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP). Dette signal blev lagt frem, vurderet og lukket. AGEP anses som en vigtig identificeret risiko og skal tilføjes til produktinformationen.

Symptomatisk hypotension med deraf følgende svimmelhed, besvimelse eller bevidsthedstab kan forekomme hos patienter behandlet med furosemid. Dette ses især hos ældre eller patienter, som får anden medicin, der kan forårsage hypotension, og patienter med andre sygdomme, som indebærer en risiko for hypotension. Hypotensionsproblematikken er allerede nævnt i en række afsnit i produktinformationen, men risikoen for svimmelhed/besvimelse eller bevidsthedstab (som følge af hypotension) er ikke anført i produktinformationen og skal tilføjes.

På baggrund af de foreliggende data vedrørende furosemid finder PRAC derfor, at ændringerne i produktinformationen for lægemidler indeholdende furosemid er påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelserne for produkter, der er omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende furosemid, aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst understreget og med fed, slettet tekst gennemstreget):

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes følgende advarsel under “særlig forsigtighed og/eller dosisreduktion påkrævet”:

Symptomatisk hypotension førende til svimmelhed, besvimelse eller bevidsthedstab kan forekomme hos patienter behandlet med furosemid. Det ses især hos ældre eller patienter, som får anden medicin, der kan forårsage hypotension eller patienter med andre sygdomme, som medfører en risiko for hypotension.

- Pkt. 4.8:

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen ”Nervesystemet” og med hyppigheden ikke kendt:

Svimmelhed, besvimelse og bevidsthedstab (forårsaget af symptomatisk hypotension).

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen ”Hud og subkutane væv” og med hyppigheden ikke kendt:

akut, generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen ”Øre og labyrinth” og med hyppigheden ikke almindelig:

døvhed (undertiden irreversibel)

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst understreget og med fed, slettet tekst gennemstreget):

- Pkt. 2

Følgende bivirkning skal tilføjes under ”Advarsler og forsigtighedsregler”, Kontakt lægen eller apotekspersonalet, inden du tager «lægemidlets navn»:

Hvis du er ældre eller hvis du tager anden medicin, som kan forårsage blodtryksfald eller hvis du lider af andre sygdomme, som medfører en risiko for blodtryksfald.

- Pkt. 4

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden ikke kendt:

akut, generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) " (akut medicinallergi med udslæt og feber) svimmelhed, besvimelse og bevidsthedstab (forårsaget af lavt blodtryk)

Følgende bivirkninger med hyppigheden ikke almindelig:

døvhed (undertiden midlertidigt)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af denne aftale

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde (september 2015)
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	7. november 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	6. januar 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Das bereits abgeschlossene Signal „Taubheit“ wurde in diesem Berichtszeitraum als wichtiges identifiziertes Risiko bestätigt. Deshalb muss Taubheit (manchmal irreversibel) in die Produktinformation aufgenommen werden.

Zusätzlich traten im Berichtszeitraum mehrere Fälle von akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) auf, worauf ein Signal generiert, bewertet und abgeschlossen wurde. Die AGEP ist in die Produktinformation aufzunehmen und als wichtiges bekanntes Risiko zu betrachten.

Bei Patienten, die mit Furosemid behandelt werden, kann eine symptomatische Hypotonie mit Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit auftreten. Das betrifft insbesondere ältere Menschen, Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die eine Hypotonie verursachen können, und Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit einem Hypotonierisiko verbunden sind. Das Problem einer Hypotonie wird in mehreren Abschnitten der Produktinformation bereits erwähnt. Hingegen ist das Risiko von Schwindel/Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit (verursacht durch Hypotonie) nicht in der Produktinformation aufgeführt und muss eingefügt werden.

Angesichts der verfügbaren Informationen zu Furosemid war der PRAC deshalb der Auffassung, dass Änderungen der Produktinformation für **Arzneimittel, die Furosemid enthalten**, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

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

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Furosemid 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 (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen):

- Abschnitt 4.4

Unter „Besondere Vorsichtsmaßnahmen und/oder Dosisreduktion erforderlich“ ist ein Warnhinweis mit folgendem Wortlaut einzufügen:

Bei Patienten, die mit Furosemid behandelt werden, kann eine symptomatische Hypotonie mit Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit auftreten. Das betrifft insbesondere ältere Menschen, Patienten, die gleichzeitig andere Medikamente einnehmen, die Hypotonie verursachen können, und Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit einem Hypotonierisiko verbunden sind.

- Abschnitt 4.8:

Unter SOC Erkrankungen des Nervensystems mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ sind folgende Nebenwirkungen einzufügen:

Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie).

Unter SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ist folgende Nebenwirkung einzufügen:

akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Unter SOC Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths mit der Häufigkeit „gelegentlich“ ist folgende Nebenwirkung einzufügen:

Taubheit (manchmal irreversibel)

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen):

- Abschnitt 2

Unter Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Furosemid einnehmen, ist folgende Nebenwirkung einzufügen:

Wenn Sie schon älter sind, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die zu einem Abfall des Blutdrucks führen können, und wenn Sie andere Erkrankungen haben, die mit dem Risiko eines Blutdruckabfalls verbunden sind.

- Abschnitt 4

Die folgenden Nebenwirkungen sind mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ einzufügen:

akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (akutes febriles Arzneimittalexanthem) Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie).

Die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „gelegentlich“:

Taubheit (manchmal irreversibel)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	07. 11. 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06. 01. 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Κατά την τρέχουσα περίοδο αναφοράς, επιβεβαιώθηκε ότι το κλειστό σήμα «κώφωση» αποτελεί σημαντικό διαπιστωμένο κίνδυνο. Συνεπώς, η κώφωση (μερικές φορές μη αναστρέψιμη) θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες προϊόντος.

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος αναφοράς, υπήρξαν αρκετές περιπτώσεις οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) και ένα σήμα δημιουργήθηκε, αξιολογήθηκε και έκλεισε. Η AGEP θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες προϊόντος και θα πρέπει να θεωρείται σημαντικός διαπιστωμένος κίνδυνος.

Συμπτωματική υπόταση που επιφέρει ζάλη, λιποθυμία ή απώλεια της συνείδησης μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φουροσεμίδη, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση και ασθενείς με άλλες παθήσεις που συνιστούν κίνδυνο υπότασης. Το θέμα της υπότασης αναφέρεται ήδη σε μερικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος. Ωστόσο, ο κίνδυνος ζάλης/λιποθυμίας ή απώλειας της συνείδησης (που προκαλείται από υπόταση) δεν αναφέρεται στις πληροφορίες προϊόντος και θα πρέπει να συμπεριληφθεί.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την φουροσεμίδη, η PRAC θεώρησε απαιτούμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φουροσεμίδη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

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

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

Παράρτημα II

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

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, κείμενο προς διαγραφή διαγραμμένο):

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση στο τμήμα «διαίτερη προσοχή ή/και μείωση της δόσης απαιτείται» ως ακολούθως:

Συμπτωματική υπόταση που επιφέρει ζάλη, λιποθυμία ή απώλεια της συνείδησης μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φουροσεμίδη, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση και ασθενείς με άλλες παθήσεις που συνιστούν κίνδυνο υπότασης.

- Παράγραφος 4.8:

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην ΚΟΣ «Διαταραχές του νευρικού συστήματος» με συχνότητα μη γνωστή:

ζάλη, λιποθυμία και απώλεια της συνείδησης (προκαλούμενη από συμπτωματική υπόταση).

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην ΚΟΣ «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» με συχνότητα μη γνωστή:

οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην ΚΟΣ «Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου» με συχνότητα όχι συχνή:

κώφωση (μερικές φορές μη αναστρέψιμη)

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, κείμενο προς διαγραφή διαγραμμένο):

- Παράγραφος 2

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στο τμήμα «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, προτού πάρετε το "ονομασία προϊόντος"»:

Εάν είστε ηλικιωμένος, εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης ή εάν έχετε άλλες παθήσεις που αποτελούν κίνδυνο για πτώση της αρτηριακής πίεσης.

- Παράγραφος 4

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν με συχνότητα μη γνωστή:

οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) (οξύ εμπύρετο φαρμακευτικό εξάνθημα) ζάλη, λιποθυμία και απώλεια της συνείδησης (προκαλούμενη από συμπτωματική υπόταση)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα όχι συχνή:

κώφωση (μερικές φορές μη αναστρέψιμη)

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	07/11/2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	06/01/2016

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 furosemide, the scientific conclusions are as follows:

The closed signal “deafness” was confirmed to be an important identified risk during the current reporting period. Therefore, deafness (sometimes irreversible) should be added to the product information.

Additionally there were several cases of acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) during the reporting interval and a signal was raised, evaluated and closed. AGEP should be added to the product information and should be considered as an important identified risk.

Symptomatic hypotension leading to dizziness, fainting or loss of consciousness can occur in patients treated with furosemide, particularly in the elderly, patients on other medications which can cause hypotension and patients with other medical conditions that are risks for hypotension. The hypotension issue is already mentioned in a number of sections of the product information, however, the risk of dizziness/fainting or loss of consciousness (caused by hypotension) is not listed in the product information and should be included.

Therefore, in view of available data regarding furosemide, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing furosemide, 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 furosemide the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance furosemide is favourable subject to the proposed changes to the product information.

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

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal products

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

- Section 4.4

A warning should be added under “particular caution and/or dose reduction required” as follows:

Symptomatic hypotension leading to dizziness, fainting or loss of consciousness can occur in patients treated with furosemide, particularly in the elderly, patients on other medications which can cause hypotension and patients with other medical conditions that are risks for hypotension.

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Nervous system disorders with a frequency not known:

Dizziness, fainting and loss of consciousness (caused by symptomatic hypotension).

The following adverse reaction should be added under the SOC Skin and subcutaneous tissue disorders with a frequency not known:

acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)

The following adverse reaction should be added under the SOC Ear and labyrinth Disorders with a frequency uncommon:

deafness (sometimes irreversible)

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

- Section 2

The following side effect should be added under Warnings and precautions, Talk to your doctor or pharmacist before taking «name of the product»:

If you are elderly, if you are on other medications which can cause the drop the blood pressure and if you have other medical conditions that are risks for the drop of blood pressure.

- Section 4

The following side effects should be added with frequency not known:

acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)" (acute febrile drug eruption)

dizziness, fainting and loss of consciousness (caused by symptomatic hypotension)

The following side effects with frequency uncommon:

deafness (sometimes irreversible)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 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 furosemida, las conclusiones científicas son las siguientes:

La señal cerrada de "sordera" se ha confirmado como un importante riesgo identificado durante el actual periodo que cubre el IPS. En consecuencia, se debe añadir sordera (en ocasiones irreversible) a la información del producto.

Además, ha habido diversos casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) durante el intervalo de notificación y se planteó, evaluó y cerró una señal. Se debe añadir PEGA a la información del producto y se debe considerar como un importante riesgo identificado.

Se puede producir hipotensión sintomática que dé lugar a mareo, desvanecimientos o pérdida de consciencia en pacientes tratados con furosemida, especialmente en la población de edad avanzada, pacientes que estén siendo sometidos a otras medicaciones que puedan causar hipotensión y pacientes con otros cuadros médicos asociados a riesgo de hipotensión. La cuestión de la hipotensión ya se menciona en diversas secciones de la información del producto; sin embargo, el riesgo de mareo/desvanecimientos o pérdida de consciencia (causados por hipotensión) no está incluido en la información del producto y debe ser incluido en ella.

En consecuencia, en vista de los datos disponibles con respecto a furosemida, el PRAC consideró que estaban justificados cambios en la información del producto de productos medicinales que contengan furosemida.

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

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

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

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen furosemida 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 (nuevo texto subrayado y en negrita; texto eliminado tachado):

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia bajo "se requiere particular precaución y/o reducción de la dosis", en la forma siguiente:

Se puede producir hipotensión sintomática que dé lugar a mareo, desvanecimientos o pérdida de consciencia en pacientes tratados con furosemida, especialmente en pacientes de edad avanzada, que estén siendo tratados con otros medicamentos que puedan causar hipotensión y pacientes con otras patologías asociadas a riesgo de hipotensión.

- Sección 4.8:

La siguiente reacción adversa se debe añadir en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) "trastornos del sistema nervioso" con frecuencia no conocida:

Mareo, desvanecimientos y pérdida de consciencia (causados por hipotensión sintomática)

La siguiente reacción adversa se debe añadir en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) "trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" con "frecuencia no conocida":

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

La siguiente reacción adversa se debe incluir en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) "trastornos del oído y del laberinto" en la categoría "poco frecuentes" .

Sordera (en ocasiones, irreversible)

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

- Sección 2

Se deben añadir los siguientes efectos adversos a la sección Advertencias y precauciones, Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar "nombre del medicamento":

Si usted es una persona de edad avanzada, si está siendo tratado con medicamentos que puedan causar disminución de la presión sanguínea o si presenta otros cuadros médicos que tengan asociado el riesgo de disminución de la presión sanguínea.

- Sección 4

Los siguientes efectos adversos se deben añadir, con frecuencia no conocida:

pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
mareo, desvanecimientos y pérdida de consciencia (causados por hipotensión sintomática)

Los siguientes efectos adversos, poco frecuentes:

sordera (en ocasiones, irreversible)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

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

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee (PRAC) hindamisaruannet furosemiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Käesoleva ohutusaruande perioodil leidis olulise tuvastatud riskina kinnitust ohusignaal „kurtus“. Seetõttu tuleb (mõnikord pöördumatu) kurtus lisada ravimiteabesse.

Peale selle esines käesoleva ohutusaruande perioodil mitu ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtu, mida käsitleti ja hinnati ohusignaalina. Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos tuleb lisada ravimiteabesse ja seda tuleb lugeda oluliseks väljaselgitatud riskiks.

Furosemiidiga ravitavatel patsientidel, eriti eakatel, teisi hüpotensiooni põhjustavaid ravimeid kasutavatel patsientidel ja teiste hüpotensiooni riski põhjustavate seisunditega patsientidel võib esineda sümptomaatilist hüpotensiooni, mis põhjustab pearinglust, minestamist või teadvuse kaotust. Hüpotensiooni on mainitud juba ravimiteabe mitmes lõigus, kuid (hüpotensioonist põhjustatud) pearingluse/minestamise või teadvuse kaotuse riski ei ole ravimiteabes mainitud ja need tuleb sellesse lisada.

Seetõttu, võttes arvesse furosemiidi kohta kättesaadavaid andmeid, leidis PRAC, et furosemiidi sisaldavate ravimite ravimiteabes tehtavad muudatused on õigustatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp (CMDh) nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

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

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hinnangus käsitletavate ravimite müügiluba tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele furosemiidi 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 (uus tekst alla kriipsutatud ja rasvases kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

- Lõik 4.4

Lõiku „erihoiatused ja/või nõutav annuse vähendamine“ tuleb lisada järgmine hoiatus:

Furosemiidiga ravitavatel patsientidel, eriti eakatel, teisi hüpotensiooni põhjustavaid ravimeid kasutavatel patsientidel ja teiste hüpotensiooni riski põhjustavate seisunditega patsientidel võib esineda sümptomaatilist hüpotensiooni, mis põhjustab pearinglust, minestamist või teadvuse kaotust.

- Lõik 4.8:

Organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed teadmata esinemissagedusega:

Pearinglus, minestamine ja teadvuse kaotus (põhjustatud sümptomaatilise hüpotensioonist).

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb lisada järgmine kõrvaltoime teadmata esinemissagedusega:

äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Organsüsteemi klassi „Kõrva ja labürindi kahjustused“ tuleb lisada järgmine kõrvaltoime teadmata esinemissagedusega:

kurtus (mõnikord pöördumatu)

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla kriipsutatud ja rasvases kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

- Lõik 2

Lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud, Enne «ravimi nimetus» võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga“ tuleb lisada järgmine kõrvaltoime:

Kui olete eakas või kasutate teisi ravimeid, mis võivad põhjustada vererõhu langust, ja kui teil on muid haiguseisundeid, mille korral esineb vererõhu languse oht.

- Lõik 4

Tuleb lisada järgmised teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (äge palavikuga ravimilööve)
pearinglus, minestamine ja teadvuse kaotus (põhjustatud sümptomaatilise hüpotensioonist)

Järgmised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

kurtus (mõnikord pöördumatu)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

CMDh kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. aasta septembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine riikide pädevatele ametiasutustele:	7. november 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. jaanuar 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

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

Loppuunkäsittelyn signaalin ”kuulon menetys” vahvistettiin olevan tärkeä tunnistettu riski nykyisellä raportointikaudella. Kuulon menetys (joskus korjautumaton) on siis lisättävä valmistetietoihin.

Lisäksi raportointikaudella esiintyi useita AGEF-tapauksia (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi), ja signaali otettiin käsittelyyn, arvioitiin ja käsiteltiin loppuun. Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi on lisättävä valmistetietoihin, ja sitä on pidettävä tärkeänä tunnistettuna riskinä.

Huimaukseen, pyörtymiseen tai tajunnan menetykseen johtavaa oireista hypotensiota voi esiintyä furosemidihoidon saavilla potilailla, erityisesti iäkkäillä potilailla, jotakin muuta mahdollisesti hypotensiota aiheuttavaa lääkitystä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joiden jokin muu sairaus tai vaiva aiheuttaa hypotension riskin. Hypotensio on jo mainittu valmistetiedoissa useassa kohdassa, mutta (hypotensiosta johtuvaa) huimauksen/pyörtymisen tai tajunnan menetyksen riskiä ei ole mainittu valmistetiedoissa, ja se on lisättävä.

Furosemidia koskevien saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että furosemidia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin on syytä tehdä muutoksia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

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

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti alleviivattuna ja lihavoituna, poistettu teksti yliviivattuna):

- Kohta 4.4

Kohtaan ”erityinen varovaisuus ja/tai annoksen pienentäminen tarpeen” on lisättävä seuraava varoitus:

Huimaukseen, pyörtymiseen tai tajunnan menetykseen johtavaa oireista hypotensiota voi esiintyä furosemidihoitoa saavilla potilailla, erityisesti iäkkäillä potilailla, jotakin muuta mahdollisesti hypotensiota aiheuttavaa lääkitystä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joiden jokin muu sairaus tai vaiva aiheuttaa hypotension riskin.

- Kohta 4.8:

Hermosto-elinjärjestelmäluokkaan on lisättävä seuraava haittavaikutus (yleisyys tuntematon):

Huimaus, pyörtyminen ja tajunnan menetys (oireisen hypotension vuoksi).

Iho ja ihonalainen kudokset -elinjärjestelmäluokkaan on lisättävä seuraava haittavaikutus (yleisyys tuntematon):

akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Kuulo ja tasapainoelin -elinjärjestelmäluokkaan on lisättävä seuraava haittavaikutus (yleisyys melko harvinainen):

kuulon menetys (joskus korjautumaton)

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti alleviivattuna ja lihavoituna, poistettu teksti yliviivattuna):

- Kohta 2

Otsikon ”Varoitukset ja varotoimet, Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat ”Kauppanimi”-valmistetta” jälkeen on lisättävä seuraavaa:

Jos olet iäkäs, jos käytät jotakin muuta lääkitystä, joka voi alentaa verenpainetta, tai jos sinulla on jokin muu sairaus tai vaiva, johon liittyy verenpaineen alenemisen riski.

- Kohta 4

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä (yleisyys tuntematon):

akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (lääkkeen aiheuttama äkillinen, kuumeinen ihottuma)
huimaus, pyörtyminen ja tajunnan menetys (oireisen hypotension vuoksi)

Seuraavat haittavaikutukset (yleisyys tuntematon):

kuulon menetys (joskus korjautumaton)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	07.11.2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	06.01.2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

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

Le signal clos concernant la "surdité" a été confirmé comme étant un risque identifié important lors de la période visée par le rapport. Par conséquent, la surdité (pouvant être irréversible) devrait être ajoutée aux informations sur le produit.

De plus, plusieurs cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été observés lors de la période visée par le rapport et un signal a été émis, évalué et clos. La PEAG devrait être ajoutée aux informations sur le produit et considérée comme étant un risque identifié important.

Une hypotension symptomatique causant vertiges, évanouissements ou pertes de conscience peut apparaître chez certains patients traités par furosémide, en particulier chez les patients âgés, les patients prenant d'autres traitements médicamenteux susceptibles de causer de l'hypotension et chez les patients présentant d'autres problèmes médicaux impliquant un risque d'hypotension. L'hypotension est déjà mentionnée dans plusieurs rubriques de l'information produit, cependant, le risque de vertiges/évanouissement ou de perte de conscience (causés par l'hypotension) n'est pas listé dans les informations produit et devra être ajouté.

Ainsi, compte tenu des données disponibles sur le furosémide, le PRAC a jugé que les modifications apportées à l'information produit des médicaments contenant du furosémide, étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du furosémide 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 (nouveau texte souligné et en gras, texte supprimé barré) :

- Rubrique 4.4

Un avertissement devrait être ajouté dans le paragraphe "prudence particulière et/ou réduction de dose nécessaire" comme suit :

Une hypotension symptomatique causant vertiges, évanouissements ou pertes de conscience peut apparaître chez certains patients traités par du furosémide, en particulier chez les patients âgés, les patients prenant d'autres traitements susceptibles de causer de l'hypotension et chez les patients présentant d'autres problèmes médicaux impliquant un risque d'hypotension.

- Rubrique 4.8 :

Les effets indésirables suivants devront être mentionnés parmi la classe de systèmes d'organes (SOC) affections du système nerveux, avec une fréquence inconnue :

Vertiges, évanouissements et pertes de conscience (causés par une hypotension symptomatique).

Les effets indésirables suivants devront être mentionnés parmi la SOC affections de la peau et du tissu sous-cutané, avec une fréquence inconnue :

pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Les effets indésirables suivants, peu fréquents, devront être mentionnés parmi la SOC affections de l'oreille et du labyrinthe :

surdité (pouvant être irréversible)

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

- Rubrique 2

Les effets indésirables suivants devront être ajoutés dans la partie Avertissements et précautions, Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre "nom du produit":

Si vous êtes une personne âgée, si vous prenez d'autres traitements médicamenteux susceptibles de causer une chute de la pression artérielle ou si vous présentez d'autres problèmes médicaux impliquant un risque de diminution soudaine de la pression artérielle.

- Rubrique 4

Les effets indésirables suivants devront être ajoutés avec une fréquence inconnue :

pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (éruption fébrile aiguë due au médicament) vertiges, évanouissements et pertes de conscience (causés par une chute de pression artérielle symptomatique)

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents :

surdité (pouvant être irréversible)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

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

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Zatvoreni signal “gluhoća” potvrđen je kao važan identificirani rizik tijekom tekućeg izvještajnog razdoblja. Stoga gluhoću (koja je ponekad ireverzibilna) treba dodati informacijama o lijeku.

Pored toga, tijekom izvještajnog razdoblja zabilježeno je nekoliko slučajeva akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP), te je podignut, procijenjen i zatvoren sigurnosni signal. AGEP treba dodati informacijama o lijeku i treba ga uzeti u obzir kao važan identificirani rizik.

Simptomatska hipotenzija koja dovodi do omaglice, nesvjestice ili gubitka svijesti može se javiti kod bolesnika liječenih furosemidom, posebice kod starijih, kod bolesnika na drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju i bolesnika s drugim medicinskim stanjima koja su rizik za hipotenziju. Problem hipotenzije već je spomenut u brojnim dijelovima informacija o lijeku, međutim, rizik od omaglice/nesvjestice ili gubitka svijesti (uzrokovan hipotenzijom) nije naveden u informacijama o lijeku i treba ga uključiti.

Stoga je u svjetlu dostupnih podataka u vezi furosemida, PRAC smatrao da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže furosemid 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 furosemid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar furosemid povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

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

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

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

- Dio 4.4

Potrebno je dodati upozorenje pod „potreban poseban oprez i/ili smanjenje doze“ na sljedeći način:

Simptomatska hipotenzija koja dovodi do omaglice, nesvjestice ili gubitka svijesti može se javiti kod bolesnika liječenih furosemidom, posebice kod starijih, kod bolesnika na drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju i bolesnika s drugim medicinskim stanjima koja su rizik za hipotenziju.

- Dio 4.8:

Sljedeću nuspojavu treba dodati pod Klasu organskih sustava Poremećaji živčanog sustava s nepoznatom učestalošću:

Omaglica, nesvjestica i gubitak svijesti (uzrokovani simptomatskom hipotenzijom).

Sljedeću nuspojavu treba dodati pod Klasu organskih sustava Poremećaji kože i potkožnog tkiva s nepoznatom učestalošću:

akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Sljedeću nuspojavu treba dodati pod Klasu organskih sustava Poremećaji uha i labirinta s učestalošću manje često:

gluhoća (ponekad ireverzibilna)

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

- Dio 2

Sljedeću nuspojavu treba dodati pod Upozorenja i mjere opreza, Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja „ime lijeka“:

Ako ste starija osoba, ako uzimate neki drugi lijek koji može uzrokovati pad krvnog tlaka i ako imate druga medicinska stanja koja su rizik za pad krvnog tlaka.

- Dio 4

Sljedeće nuspojave treba dodati s učestalošću nepoznato:

akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (akutno febrilno izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom)
omaglica, nesvjestica i gubitak svijesti (uzrokovani simptomatskom hipotenzijom)

Sljedeće nuspojave s učestalošću manje često:

gluhoća (ponekad ireverzibilna)

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. studenog 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	6. siječnja 2016.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának az indoklása

Tudományos következtetések

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

Megerősítést nyert, hogy – az erre vonatkozó lezárult szignál szerint – a „süketség” fontos azonosított kockázatot jelentett az aktuális jelentési időszakban. Ezért a kísérőiratokat ki kell egészíteni a (bizonyos esetekben visszafordíthatatlan) süketséggel.

Ezen kívül a jelentési időszakban az akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) súlyos eseteit észlelték, felvetődött egy ezzel kapcsolatos szignál, ezt értékelték és lezárták. A kísérőiratokat ki kell egészíteni az AGEP-pel, továbbá fontos azonosított kockázatként kell kezelni.

A szédüléshez, ájuláshoz és eszméletvesztéshez vezető szimptomás hipotenzió előfordulhat furoszemiddel kezelt betegeken, ez különösen időskorúaknál, egyéb, szintén hipotenziót okozó gyógyszerekkel kezelteknél és más, a hipotenzió kockázatával járó állapotokban szenvedő betegeknél fordulhat elő. A hipotenziót a kísérőiratok több pontja is kockázatként említi, azonban a hipotenzió által kiváltott szédülés/ájulás illetve eszméletvesztés kockázata nem szerepel a kísérőiratokban, ezért azt is fel kell tüntetni.

Ezért a furoszemidre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy vélte, hogy a furoszemidet tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó kísérőiratok módosítása indokolt volt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának az indoklása

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

A CMDh állásfoglalása szerint az e PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, furoszemidet tartalmazó gyógyszerek, amelyeket mostanában engedélyeztek 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 részeibe befoglalandó kiegészítések (az új szöveg aláhúzva, félkövér betűkkel, a törölt szöveg áthúzva):

- 4.4. pont

A „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” részt a következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

A szédüléshez, ájuláshoz és eszméletvesztéshez vezető, szimptómás hypotensio különösen időskorú, furoszemiddel kezelt betegeknél, valamint egyéb, szintén hypotensiot okozó gyógyszerekkel kezeltéknél és más, a hypotensio kockázatával járó állapotokban szenvedő betegeknél fordulhat elő.

- 4.8. pont:

Az „Idegrendszer betegségei és tünetek” bekezdést a következő – nem ismert gyakoriságú – mellékhatással kell kiegészíteni:

Szédülés, ájulás és eszméletvesztés (szimptómás hypotensio által kiváltott)

Az „A bőr és a bőr-alatti szövet betegségei és tünetei” bekezdést a következő –nem ismert gyakoriságú – mellékhatással kell kiegészíteni:

acut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP)

Az „A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei” bekezdést a következő – nem gyakori – mellékhatással kell kiegészíteni:

süketség (bizonyos esetekben visszafordíthatatlan)

A Betegtájékoztató vonatkozó részeibe befoglalandó kiegészítések (az új szöveg aláhúzva, félkövér betűkkel, a törölt szöveg áthúzva):

- 2. Pont

A „Figyelmeztetések és óvintézkedések, A <Gyógyszernev> szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével”l részt a következő mellékhatással kell kiegészíteni:

Ha Ön időskorú, ha olyan egyéb gyógyszereket is szed, amelyek vérnyomáscsökkentést okozhatnak illetve amennyiben Önnél egyéb betegségek is fennállnak, amelyek a vérnyomáscsökkentés kockázati tényezői.

- 4. Pont

A következő mellékhatásokkal kell kiegészíteni, melyek gyakorisága nem ismert:

acut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP)" (akut lázas gyógyszer-kiütés) szédülés, ájulás és eszméletvesztés (szimptómás hipotenzió által kiváltott)

A következő nem gyakori mellékhatások:

süketség (bizonyos esetekben visszafordíthatatlan)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	A 2015. szeptemberi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. november 7.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 6.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Staðfest var að lokaða ræsimerkið „heyrnarleysi“ væri mikilvæg greind áhætta meðan á núverandi tilkynningatímabili stóð. Því ætti að bæta heyrnarleysi (stundum óafturkræfu) við lyfjaupplýsingar.

Að auki voru nokkur tilvik um bráð útbreidd graftarútpot (AGEP) á tilkynningatímabilinu og ræsimerki var greint, metið og því lokað. Bæta skal bráðum útbreiddum graftarútpotum við lyfjaupplýsingar og meta þau sem mikilvæga greinda áhættu.

Einkenni lágþrýstings sem leiða til sundls, yfirliðs eða meðvitundarleysis geta komið fram hjá sjúklingum í meðferð með fúrósemíði, sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum á öðrum lyfjum sem geta valdið lágþrýstingi og sjúklingum með önnur heilsufarsvandamál sem eru áhættuþættir fyrir lágþrýsting. Þegar er minnst á lágþrýsting í nokkrum köflum lyfjaupplýsinganna. Þó er hættan á sundli/yfirliði eða meðvitundarleysi (af völdum lágþrýstings) ekki tilgreind í lyfjaupplýsingunum og taka skal hana fram.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga varðandi fúrósemíð telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda fúrósemíð hafi átt rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir fúrósemíð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum, sem innihalda virka efnið fúrósemíð, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

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

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitlettraður, eyddur texti er gegnumstrikaður):

- Kafli 4.4

Bæta skal viðvörðun undir „sérstök varnaðarorð og/eða skammtaminnkun nauðsynleg“ eins og hér segir:

Einkenni lágbrýstings sem leiða til sundls, yfirliðs eða meðvitundarleysis geta komið fram hjá sjúklingum í meðferð með fúrósemíði, sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum á öðrum lyfjum sem geta valdið lágbrýstingi og sjúklingum með önnur heilsufarsvandamál sem eru áhættuþættir fyrir lágbrýsting.

- Kafli 4.8:

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir Taugakerfi í flokkun eftir líffærum með tíðni ekki þekkt:

Sundl, yfirlið og meðvitundarleysi (af völdum lágbrýstings með einkennum).

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir Húð og undirhúð í flokkun eftir líffærum með tíðni ekki þekkt:

bráð útbreidd graftarútbrot (acute generalised exanthematous pustulosis)

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir Eyru og vöndurhús í flokkun eftir líffærum með tíðni sjaldgæf:

heyrnarleysi (stundum óafturkræft)

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti er undirstrikaður og feitlettraður, eyddur texti er gegnumstrikaður):

- Kafli 2

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir Varnaðarorð og varúðarreglur: „Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en «heiti lyfs» er notað:

Ef þú ert öldruð/aldraður, tekur önnur lyf sem geta valdið blóðbrýstingsfalli og ef önnur heilsufarsvandamál eru til staðar sem eru áhættuþættir fyrir blóðbrýstingsfall.

- Kafli 4

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum með tíðni ekki þekkt:

**bráð útbreidd graftarútbrot (bráð húðútbrot með hita vegna lyfja)
sundl, yfirlið og meðvitundarleysi (af völdum lágbrýstings með einkennum).**

Eftirfarandi aukaverkunum með tíðni sjaldgæf:

heyrnarleysi (stundum óafturkræft)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	September 2015, CMDh-fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	07/11/2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	06/01/2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

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

È stato confermato che il segnale chiuso di “sordità” costituisce un importante rischio identificato durante il periodo di riferimento in corso. Pertanto, la sordità (talvolta irreversibile) deve essere aggiunta alle informazioni sul medicinale.

Inoltre, si sono verificati diversi casi di pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP) durante l’intervallo di riferimento ed è stato identificato un segnale, che è stato valutato e chiuso. L’AGEP deve essere aggiunta alle informazioni sul medicinale e deve essere considerata un importante rischio identificato.

Un’ipotensione sintomatica con conseguenti capogiri, svenimenti o perdita della coscienza può verificarsi nei pazienti trattati con furosemide, particolarmente negli anziani, nei pazienti in terapia con altri medicinali in grado di indurre ipotensione e nei pazienti affetti da altre patologie cliniche che comportano rischi di ipotensione. Il problema dell’ipotensione è già menzionato in vari paragrafi delle informazioni sul medicinale; tuttavia, il rischio di capogiri/svenimenti o perdita della coscienza (dovuti a ipotensione) non è elencato nelle informazioni sul medicinale e deve essere inserito.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili riguardanti furosemide, il PRAC ritiene giustificate le modifiche apportate alle informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti furosemide.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

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

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti furosemide, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE, siano modificate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo depennato barrato):

- Paragrafo 4.4

Aggiungere sotto l'intestazione "Richiesta di particolare cautela e/o riduzione della dose" la seguente avvertenza:

Nei pazienti trattati con furosemide, particolarmente negli anziani, nei pazienti in terapia con altri medicinali in grado di indurre ipotensione e nei pazienti affetti da altre patologie cliniche che comportano rischi di ipotensione, possono verificarsi casi di ipotensione sintomatica con conseguenti capogiri, svenimenti o perdita della coscienza.

- Paragrafo 4.8

Si deve aggiungere alla classificazione per sistemi e organi "Patologie del sistema nervoso" la seguente reazione avversa, con frequenza non nota:

Capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica)

Si deve aggiungere alla classificazione per sistemi e organi "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" la seguente reazione avversa, con frequenza non nota:

pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

Si deve aggiungere alla classificazione per sistemi e organi "Patologie dell'orecchio e del labirinto" la seguente reazione avversa, con frequenza non comune:

sordità (talvolta irreversibile)

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo depennato barrato):

- Paragrafo 2

Si deve aggiungere sotto l'intestazione "Avvertenze e precauzioni, Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere «nome del medicinale»" il seguente effetto indesiderato:

se è anziano, se sta prendendo altri medicinali che possono causare un abbassamento della pressione arteriosa e se soffre di altre malattie che comportano rischi di abbassamento della pressione arteriosa;

- Paragrafo 4

Si devono aggiungere i seguenti effetti indesiderati con frequenza non nota:

pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP) (eruzione cutanea febbrile acuta da farmaci) capogiri, svenimenti e perdita della coscienza (dovuti a ipotensione sintomatica)

I seguenti effetti indesiderati con frequenza non comune:

sordità (talvolta irreversibile)

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 novembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 gennaio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Patvirtinta, kad uždarysis signalas „kurtumas“ yra svarbi nustatyta rizika per esamą ataskaitinį laikotarpį. Todėl kurtumas (kartais nepraeinantis) turėtų būti įtrauktas į vaistinio preparato informaciją.

Be to per ataskaitinį laikotarpį buvo keli ūminės išplitusios egzanteminės pustuliozės (*ŪIEP*) atvejai. Šis signalas buvo gautas, įvertintas ir į jį atsižvelgta. *ŪIEP* turėtų būti įtraukta į vaistinio preparato informaciją ir turėtų būti vertinama kaip svarbi nustatytas rizika.

Furozemidu gydomiems pacientams, ypač senyviems, vartojantiems kitų vaistinių preparatų kurie gali sukelti hipotenziją ir pacientams, turintiems kitų sveikatos sutrikimų, dėl kurių yra hipotenzijos rizika, gali atsirasti simptominė hipotenzija, sukelianti galvos svaigimą, alpulį ar sąmonės praradimą. Hipotenzija jau yra nurodyta keliuose vaistinio preparato informacijos skyriuose, tačiau galvos svaigimo, alpulio ar sąmonės praradimo (sukelto hipotenzijos) rizika vaistinio preparato informacijoje nėra išvardyta ir turėtų būti įtraukta.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie furozemidą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra furozemido, vaistinio preparato informacijos pakeitimai yra pagrįsti.

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

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

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

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra furozemido, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

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

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – perbrauktas).

- 4.4 skyrius

Poskyryje „Ypatingas atsargumas ir (arba) dozės mažinimas“ turi būti įtrauktas toks įspėjimas.

Furozemidu gydomiems pacientams, ypač senyviems, pacientams, vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie gali sukelti hipotenziją ir pacientams, turintiems kitų sveikatos sutrikimų, dėl kurių yra hipotenzijos rizika, gali atsirasti simptominė hipotenzija, sukelianti galvos svaigimą, alpuli ar sąmonės praradimą.

- 4.8 skyrius

Šį nepageidaujamą poveikį būtina pridėti poskyrio „Nervų sistemos sutrikimai“ dalyje „Dažnis nežinomas“.

Galvos svaigimas, alpulis ir sąmonės praradimas (sukeltas simptominės hipotenzijos).

Šį nepageidaujamą poveikį būtina pridėti poskyrio „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ dalyje „Dažnis nežinomas“.

Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (ŪIEP)

Šį nepageidaujamą poveikį būtina pridėti poskyrio „Ausų ir labirintų sutrikimai“ dalyje „Reti“.

Kurtumas (kartais nepraecinantis)

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

- 2 skyrius

Toliau nurodytą šalutinį poveikį būtina pridėti poskyrio „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ dalyje „Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>“.

Jei esate senyvas, jei kartu vartojate vaistų, kurie gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą ir jei Jums nustatyta kitų sveikatos sutrikimų, dėl kurių yra kraujospūdžio sumažėjimo rizika.

- 4 skyrius

Šie šalutiniai poveikiai turi būti pridėti poskyryje „Dažnis nežinomas“:

ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (ŪIEP) (ūminis uždegiminis vaistų sukeltas odos išbėrimas);
galvos svaigimas, alpulis ir sąmonės praradimas (sukeltas simptominės hipotenzijos).

Šie šalutiniai poveikiai poskyryje „Dažnis nežinomas“:

kurtumas (kartais nepraecinantis).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. rugsėjo <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015-11-07
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-01-06

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 furosemīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pašreizējā pārskata periodā slēgtais signāls “kurlums” tika apstiprināts kā nozīmīgs identificēts risks. Tāpēc informācija par kurlumu (reizēm neatgriezenisku) jāiekļauj zāļu informācijā.

Turklāt pārskata intervālā novēroti vairāki ģeneralizētas eksantematozās pustulozes gadījumi (AGEP), un šis signāls tika izvirzīts, novērtēts un slēgts. AGEP jāiekļauj zāļu informācijā un uzskatāma par nozīmīgu identificētu risku.

Pacientiem, kurus ārstē ar furosemīdu, galvenokārt gados vecākiem pacientiem, pacientiem, kas lieto citas zāles, kuras var izraisīt hipotensiju, un pacientiem ar citām slimībām, kuras rada hipotensijas risku, var rasties simptomātiska hipotensija, kas izraisa reiboni, ģīboni vai samaņas zudumu. Hipotensija jau ir minēta vairākos zāļu informācijas apakšpunktos, tomēr reiboņa/ģībšanas vai samaņas zuduma risks (ko izraisa hipotensija) nav minēts zāļu informācijā, un tā ir tajā jāiekļauj.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par furosemīdu, *PRAC* uzskata, ka izmaiņas to zāļu, kas satur furosemīdu, zāļu informācijā ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par furosemīdu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu furosemīdu, 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 furosemīdu 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 (jaunais teksts pasvītrots un attēlots treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots):

- 4.4. apakšpunkts

Punktā “nepieciešama īpaša piesardzība un/vai devas samazināšana” jāiekļauj šāds brīdinājums:

Pacientiem, kurus ārstē ar furosemīdu, galvenokārt gados vecākiem pacientiem, pacientiem, kas lieto citas zāles, kuras var izraisīt hipotensiju, un pacientiem ar citām slimībām, kuras rada hipotensijas risku, var rasties simptomātiska hipotensija, kas izraisa reiboni, ģīboni vai samaņas zudumu.

- 4.8. apakšpunkts:

OSK “Nervu sistēmas traucējumi” jāiekļauj šāda nevēlama blakusparādība ar biežumu “nav zināms”:

Reibonis, ģībšana un samaņas zudums (ko izraisa simptomātiska hipotensija).

OSK “Ādas un zemādas audu bojājumi” jāiekļauj šāda nevēlama blakusparādība ar biežumu “nav zināms”:

akūta ģeneralizēta eksantematozā pustuloze (AGEP)

OSK “Ausu un labirinta bojājumi” jāiekļauj šāda nevēlama blakusparādība ar biežumu “retāk”:

kurlums (reizēm neatgriezenisks)

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

- 2.punkts

Šāda blakusparādība jāiekļauj punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, “Pirms "zāļu nosaukums" lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu”:

Ja esat gados vecāks patients, ja lietojat citas zāles, kas var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos, vai ja Jums ir citas slimības, kas rada asinsspiediena pazemināšanos.

- 4.punkts

Jāiekļauj šādas blakusparādības ar biežumu “nav zināms”:

akūta ģeneralizēta eksantematozā pustuloze (AGEP) (akūti febrīli zāļu izraisīti izsitumi) reibonis, ģībšana un samaņas zudums (ko izraisa simptomātiska hipotensija)

Šādas blakusparādības ar biežumu “retāk”:

kurlums (reizēm neatgriezenisks)

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2015. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	07/11/2015
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	06/01/2016

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Is-sinjal magħluq "truxija" kien ikkonfermat li hu riskju identifikat importanti matul il-perjodu kurrenti ta' rappurtagġ. Għalhekk, it-truxija (xi kultant irriversibbli) għandha tiġi miżjuda mal-informazzjoni tal-prodott.

Barra minn hekk, kien hemm diversi każijiet ta' pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta (AGEP) matul l-intervall ta' rappurtagġ, u tqajjem sinjal, ġie evalwat u ngħalaq. AGEP għandha tiġi miżjuda mal-informazzjoni tal-prodott u għandha tiġi kkunsidrata bħala riskju identifikat importanti.

Pressjoni baxxa sintomatika li twassal għal sturdament, hass hażin jew telf mis-sensi, tista' ssehh f'pazjenti kkurati b'furosemide, b'mod partikulari fl-anzjani, f'pazjenti li jkunu qed jiehdū mediċini oħrajn li jistgħu jikkawżaw pressjoni baxxa, u pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi oħrajn li huma riskji għal pressjoni baxxa. Il-kwistjoni ta' pressjoni baxxa diġà hi msemmija f'numru ta' sezzjonijiet tal-informazzjoni tal-prodott; madankollu, ir-riskju ta' sturdament/hass hażin jew telf mis-sensi (ikkawżati minn pressjoni baxxa) mhuwiex elenkat fl-informazzjoni tal-prodott u għandu jiġi inkluz.

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

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

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

Abbazi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal furosemide is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva furosemide huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

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

Anness II

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

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

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tizdied taħt "kawtela partikulari u/jew tnaqqis fid-doża hu mehtieg" kif ġej:

Pressjoni baxxa sintomatika li twassal għal sturdament, hass hażin jew telf mis-sensi, tista' ssehh f'pazjenti kkurati b'furosemide, b'mod partikulari fl-anzjani, f'pazjenti li jkunu qed jiehdu mediċini oħrajn li jistgħu jikkawżaw pressjoni baxxa, u pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi oħrajn li huma riskji għal pressjoni baxxa.

- Sezzjoni 4.8:

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizdied taħt l-SOC Disturbi fis-sistema nervuża bi frekwenza mhux magħrufa:

Sturdament, hass hażin u telf mis-sensi (ikkawżati minn pressjoni baxxa sintomatika).

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizdied taħt l-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda bi frekwenza mhux magħrufa:

pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta (AGEP)

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizdied taħt l-SOC Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika bi frekwenza mhux komuni:

truxija (xi kultant irriversibbli)

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

- Sezzjoni 2

L-effett sekondarju li ġej għandu jiġi miżjud taħt Twissijiet u prekawzjonijiet, Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu «isem tal-prodott»:

Jekk inti anzjan, jekk qed tiehu mediċini oħrajn li jistgħu jikkawżaw li l-pressjoni tad-demm tiegħek tinżel u jekk għandek kundizzjonijiet mediċi oħrajn li huma riskji għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demm.

- Sezzjoni 4

L-effetti sekondarji li ġejjin għandhom jiġu miżjuda bi frekwenza mhux magħrufa:

"pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta (AGEP)" (eruzzjoni akuta bid-deni minhabba l-mediċina)
sturdament, hass hażin u telf mis-sensi (ikkawżati minn pressjoni baxxa sintomatika).

L-effetti sekondarji li ġejjin bi frekwenza mhux komuni:

truxija (xi kultant irriversibbli)

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	07/11/2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	06/01/2016

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

Van het gesloten signaal 'doofheid' werd bevestigd dat het een belangrijk geïdentificeerd risico was tijdens de huidige rapportageperiode. Daarom moet doofheid (soms onomkeerbaar) aan de productinformatie worden toegevoegd.

Daarnaast waren er enkele gevallen van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) tijdens het rapportage-interval en werd een signaal gedetecteerd, beoordeeld en gesloten. AGEP moet aan de productinformatie worden toegevoegd en moet worden beschouwd als een belangrijk geïdentificeerd risico.

Symptomatische hypotensie die leidt tot duizeligheid, flauwvallen of verlies van bewustzijn kan optreden bij patiënten die zijn behandeld met furosemide, met name ouderen, bij patiënten die behandeld worden met andere medicatie die hypotensie kan veroorzaken, en bij patiënten met andere medische aandoeningen die risico lopen op hypotensie. De hypotensiekwestie staat al vermeld in een aantal rubrieken van de productinformatie. Het risico van duizeligheid/flauwvallen of verlies van bewustzijn (veroorzaakt door hypotensie) staat echter nog niet in de productinformatie en moet worden opgenomen.

Met het oog op de beschikbare gegevens over furosemide is de PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie voor **geneesmiddelen die furosemide bevatten**, nodig zijn.

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

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

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

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

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

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

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing moet worden toegevoegd onder ‘speciale voorzorgsmaatregel en/of dosisverlaging vereist’:

Symptomatische hypotensie die leidt tot duizeligheid, flauwvallen of verlies van bewustzijn kan optreden bij patiënten die zijn behandeld met furosemide, met name ouderen, bij patiënten die behandeld worden met andere medicatie die hypotensie kan veroorzaken, en bij patiënten met andere medische aandoeningen die risico lopen op hypotensie.

- Rubriek 4.8:

Onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen moet de volgende bijwerking worden toegevoegd met als frequentie niet bekend:

Duizeligheid, flauwvallen en verlies van bewustzijn (veroorzaakt door symptomatische hypotensie).

Onder de systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen moet de volgende bijwerking worden toegevoegd met als frequentie niet bekend:

acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Onder de systeem/orgaanklasse Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen moet de volgende bijwerking worden toegevoegd met als frequentie soms:

doofheid (soms onomkeerbaar)

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

- Rubriek 2

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel? Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt’:

Als u ouder bent, als u andere medicatie gebruikt die tot een daling van de bloeddruk kan leiden, en als u andere medische aandoeningen hebt waardoor u risico loopt op een daling in de bloeddruk.

- Rubriek 4

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd met als frequentie niet bekend:

acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) (acute huiduitslag)
Duizeligheid, flauwvallen en verlies van bewustzijn (veroorzaakt door symptomatische hypotensie)

De volgende bijwerkingen met frequentie soms:

doofheid (soms onomkeerbaar)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

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

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

I løpet av den nåværende rapporteringsperioden er det bekreftet at den undersøkte bivirkningen "døvhets" er en viktig identifisert risiko. Døvhets (som i enkelte tilfeller er irreversibel) skal derfor tilføyes i produktinformasjonen.

I tillegg ble det påvist flere tilfeller av akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) i rapporteringsperioden, og et signal ble opprettet, evaluert og lukket. AGEP må tilføyes i produktinformasjonen og må anses som en viktig identifisert risiko.

Symptomatisk hypotensjon som medfører svimmelhet, besvimelse eller tap av bevissthet kan forekomme hos pasienter som får behandling med furosemid, særlig eldre personer, pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake hypotensjon og pasienter med andre medisinske tilstander som medfører risiko for hypotensjon. Problemer knyttet til hypotensjon er allerede nevnt flere steder i produktinformasjonen. Risikoen for svimmelhet/besvimelse eller bevissthetstap (på grunn av hypotensjon) er imidlertid ikke oppført i produktinformasjonen og bør inkluderes.

I lys av tilgjengelige data om furosemid har PRAC derfor vurdert det slik at det er nødvendig å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder furosemid.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

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

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

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket med fet skrift, slettet tekst er overstrøket):

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel må legges til under "særlig forsiktighet bør utvises og/eller dosereduksjon er nødvendig":

Symptomatisk hypotensjon som fører til svimmelhet, besvimelse eller tap av bevissthet kan forekomme hos pasienter som får behandling med furosemid, særlig hos eldre personer, pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake hypotensjon og pasienter med andre medisinske tilstander som medfører risiko for hypotensjon.

- Pkt. 4.8:

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklassen Nevrologiske sykdommer med frekvensen Ikke kjent:

Svimmelhet, besvimelse og tap av bevissthet (forårsaket av symptomatisk hypotensjon).

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklassen Hud- og underhudssykdommer med frekvensen Ikke kjent:

akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklassen Sykdommer i øre og labyrint med frekvensen Mindre vanlige:

døvhets (i enkelte tilfeller irreversibel)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst er understreket med fet skrift, slettet tekst er overstrøket):

- Avsnitt 2

Følgende bivirkning skal tilføyes under Advarsler og forsiktighetsregler, Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker «produktets navn»:

Dersom du er en eldre person, dersom du bruker andre legemidler som kan føre til at blodtrykket faller og dersom du har andre medisinske tilstander som kan føre til blodtrykksfall.

- Avsnitt 4

Følgende bivirkninger skal tilføyes med frekvensen Ikke kjent:

akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (akutt febril legemiddelerupsjon) svimmelhet, besvimelse og tap av bevissthet (forårsaket av symptomatisk hypotensjon)

Følgende bivirkninger med frekvensen Mindre vanlig:

døvhets (i enkelte tilfeller irreversibel)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	September 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	07/11/2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	06/01/2016

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 furosemidu, wnioski naukowe są następujące:

W okresie objętym bieżącym raportem potwierdzono istotne rozpoznane ryzyko zgłoszenia „głuchota” – działania niepożądanego, którego ocena już się zakończyła. Z tego względu do druków informacyjnych należy dodać informację o głuchocie (czasami nieodwracalnej).

Ponadto, w okresie objętym raportem stwierdzono kilka przypadków wystąpienia ostrej uogólnionej krostkowicy (AGEP). Zgłoszone wystąpienia tego działania niepożądanego poddano ocenie, która została zakończona. Informację o ostrej uogólnionej krostkowicy (AGEP) należy dodać do druków informacyjnych, jako działanie niepożądane uznane za istotne rozpoznane ryzyko.

U pacjentów leczonych furosemidem – szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących inne leki mogące powodować niedociśnienie oraz pacjentów z innymi stanami chorobowymi, z którymi wiąże się ryzyko niedociśnienia – może wystąpić niedociśnienie objawowe powodujące zawroty głowy, omdlenia lub utratę świadomości. W drukach informacyjnych informowano w kilku punktach o problemie niedociśnienia, ale nie zamieszczono w nich informacji o ryzyku zawrotów głowy lub omdleń, lub utraty świadomości (na skutek niedociśnienia), którą to informację należy uzupełnić.

Z tego względu, na podstawie dostępnych danych na temat furosemidu, komitet PRAC uznał, że wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających furosemid jest uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

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

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające furosemid 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: (nowy podkreślony i pogrubiony tekst, usunięty zostanie przekreślony tekst)

- Podpunkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie do sekcji „Specjalne ostrzeżenia lub wymagane zmniejszenie dawki”:

U pacjentów leczonych furosemidem – szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących inne leki mogące powodować niedociśnienie oraz pacjentów z innymi stanami chorobowymi, które wiążą się z ryzykiem niedociśnienia – może wystąpić niedociśnienie objawowe powodujące zawroty głowy, omdlenia lub utratę świadomości.

- Podpunkt 4.8

Należy dodać następujące działania niepożądane występujące z nieznaną częstością do sekcji „Zaburzenia układu nerwowego”:

Zawroty głowy, omdlenia i utrata świadomości (na skutek niedociśnienia objawowego).

Należy dodać następujące działania niepożądane występujące z nieznaną częstością do sekcji „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”:

ostra uogólniona krostkowica (AGEP ang. acute generalised exanthematous pustulosis))

Należy dodać następujące działania niepożądane występujące rzadko do sekcji „Zaburzenia ucha i błędnika”:

głuchota (czasami nieodwracalna)

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

- Punkt 2

Należy dodać następujące informacje do sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”:

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku «nazwa produktu» należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą:

Jeżeli pacjent jest osobą w podeszłym wieku, przyjmuje inne leki mogące powodować obniżenie ciśnienia krwi lub występują u niego inne stany chorobowe, które wiążą się z ryzykiem obniżenia ciśnienia krwi

- Punkt 4

Należy dodać następujące działania niepożądane występujące z nieznaną częstością:

ostra uogólniona krostkowica (ostra gorączkowa wysypka polekowa - AGEP, ang. acute generalised exanthematous pustulosis)
zawroty głowy, omdlenia i utrata świadomości (na skutek niedociśnienia objawowego)

Należy dodać następujące działania niepożądane występujące rzadko:

głuchota (czasami nieodwracalna)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH we wrześniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	07/11/2015
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	06/01/2016

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 o furosemida, as conclusões científicas são as seguintes:

O sinal fechado de "surdez" foi confirmado como um risco importante identificado durante o período de avaliação atual. Por conseguinte, a surdez (por vezes irreversível) deverá ser adicionada às informações do produto.

Adicionalmente, houve vários casos de pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) durante o intervalo de análise e o sinal foi levantado, avaliado e fechado. PEGA deverá ser adicionada às informações do produto e deve ser considerada como um risco importante identificado.

Pode ocorrer hipotensão sintomática que provoque tonturas, desmaio ou perda dos sentidos em doentes tratados com furosemida, em especial nos idosos, doentes a tomar outras medicações que possam provocar hipotensão e doentes com outras condições médicas que representem riscos de hipotensão. A questão da hipotensão é já mencionada em várias secções das informações do produto, no entanto, o risco de tonturas/desmaio ou perda dos sentidos (provocada pela hipotensão) não está incluído nas informações do produto e deve ser incluído.

Por conseguinte, perante os dados disponíveis relativamente ao furosemida, o PRAC considerou que as alterações às informações de produto dos medicamentos contendo furosemida se justificavam.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos das Autorizações de Introdução do Mercado

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

O CMDh conclui que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo furosemida 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 (novo texto sublinhado e em negrito, texto eliminado rasurado):

- Secção 4.4

Deve adicionar-se um aviso sob “especial cuidado e/ou necessária redução da dose” conforme se descreve de seguida:

Pode ocorrer hipotensão sintomática que resulte em tonturas, desmaio ou perda dos sentidos em doentes tratados com furosemida, em especial nos idosos, doentes a tomar outras medicações que possam provocar hipotensão e doentes com outras condições médicas que representem riscos de hipotensão.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na CSO Doenças do sistema nervoso com frequência desconhecida:

Tonturas, desmaio e perda dos sentidos (provocados por hipotensão sintomática).

A seguinte reação adversa deverá ser adicionada na CSO Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com frequência desconhecida:

pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na CSO Afeções do ouvido e do labirinto com frequência rara:

surdez (por vezes irreversível)

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

- Secção 2

O seguinte efeito secundário deve ser adicionado em Advertências e precauções, Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar «nome do medicamento»:

Se for idoso, se estiver a tomar outros medicamentos que possam provocar a descida da pressão arterial ou se tiver outras condições médicas que representem riscos de descida de pressão arterial.

- Secção 4

Devem ser adicionados os seguintes efeitos secundários com frequência desconhecida:

pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) " (erupção medicamentosa febril aguda) tonturas, desmaio e perda dos sentidos (provocado por hipotensão sintomática)

Os seguintes efeitos secundários com frequência rara:

surdez (por vezes irreversível)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CHMP em setembro de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	07/11/2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado):	06/01/2016

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 furosemidă, concluziile științifice sunt următoarele:

S-a confirmat că semnalul închis „surditate” reprezintă un risc important identificat în perioada actuală de raportare. De aceea, hipoacuzia (uneori ireversibilă) trebuie adăugată în informațiile referitoare la produs.

În plus, în intervalul de raportare au existat câteva cazuri de pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG) și un semnal a fost generat, evaluat și închis. PEAG trebuie adăugată în informațiile referitoare la produs și trebuie considerată un risc important identificat.

La pacienții tratați cu furosemidă poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică ce determină amețală, lipotimie sau pierdere a cunoștinței, mai ales la vârstnici, la pacienții care iau alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială și la pacienții cu alte afecțiuni medicale care presupun risc de hipotensiune arterială. Problema referitoare la hipotensiune arterială este menționată deja într-un număr de puncte ale informațiilor referitoare la produs; cu toate acestea, riscul de amețală/lipotimie sau pierdere a cunoștinței (cauzată de hipotensiunea arterială) nu apare în informațiile referitoare la produs și trebuie inclus.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile referitoare la furosemidă, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin furosemidă sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

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

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

Anexa II

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

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

- Pct. 4.4

La „sunt necesare precauții speciale și/sau reducerea dozei” trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

La pacienții tratați cu furosemidă poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică ce determină amețeli, lipotimie sau pierderea cunoștinței, mai ales la vârstnici, la pacienții cărora li se administrează alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială și la pacienții cu alte afecțiuni medicale care presupun risc de hipotensiune arterială.

- Pct. 4.8:

Următoarea reacție adversă cu frecvență necunoscută trebuie adăugată la rubrica Tulburări ale sistemului nervos, în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe:

Amețeli, lipotimie și pierderea cunoștinței (determinate de hipotensiune arterială simptomatică).

Următoarea reacție adversă cu frecvență necunoscută trebuie adăugată la rubrica Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe:

pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG)

Următoarea reacție adversă mai puțin frecventă trebuie adăugată la rubrica Tulburări acustice și vestibulare, în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe:

surditate (uneori ireversibilă)

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

- Pct. 2

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la Atenționări și precauții, Înainte să luați «denumirea comercială a medicamentului», adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

Dacă sunteți vârstnic, dacă luați alte medicamente care pot determina scăderea tensiunii arteriale și dacă aveți alte afecțiuni medicale care presupun risc de scădere a tensiunii arteriale.

- Pct. 4

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate cu frecvență necunoscută:

pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG) (erupție acută însoțită de febră, cauzată de medicament)

amețeli, leșin și pierderea cunoștinței (cauzată de hipotensiune arterială simptomatică)

Următoarele reacții adverse mai puțin frecvente:

surditate (uneori ireversibilă)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Septembrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	07/11/2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	06/01/2016

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 furosemid sú vedecké závery nasledovné:

Uzavretá signálna „strata sluchu“ bola potvrdená ako dôležité identifikované riziko počas aktuálneho obdobia hlásenia nežiaducich účinkov. Preto sa má strata sluchu (niekedy nezvratná) pridať do informácií o lieku.

Okrem toho sa počas intervalu hlásenia nežiaducich účinkov vyskytlo niekoľko prípadov akútnej generalizovanej exantemózne pustulózy (AGEP) pričom tento signál bol vyzdvihnutý, vyhodnotený a uzavretý. AGEP sa má pridať do informácií o lieku a má sa považovať za dôležité identifikované riziko.

Symptomatická hypotenzia vedúca k závratu, mdlobám alebo strate vedomia sa môže vyskytnúť u pacientov liečených furosemidom, a to hlavne u starších pacientov, pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré môžu spôsobovať hypotenziu a u pacientov s inými zdravotnými ťažkosťami, u ktorých existuje riziko výskytu hypotenzie. Problém hypotenzie je už zmienený v niekoľkých častiach informácií o lieku, avšak riziko závratu/mdlob alebo straty vedomia (spôsobené hypotenziou) nie je uvedené a má byť zahrnuté v informáciách o lieku.

Preto PRAC s ohľadom na dostupné údaje ohľadne furosemidu považuje zmeny informácií o liekoch obsahujúcich furosemid za oprávnené.

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

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

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

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

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je podčiarknutý a písmo tučné, vymazaný text je prečiarknutý):

- Časť 4.4

Do časti „osobitná pozornosť a/alebo vyžadované zníženie dávky“ sa má pridať nasledujúce upozornenie:

Symptomatická hypotenzia vedúca k závratu, mdlobám alebo strate vedomia sa môže vyskytnúť u pacientov liečených furosemidom, a to hlavne u starších pacientov, pacientov užívajúcich iné lieky ktoré môžu spôsobovať hypotenziu a u pacientov s inými zdravotnými ťažkosťami, u ktorých existuje riziko výskytu hypotenzie.

- Časť 4.8:

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať pod triedu orgánových systémov Poruchy nervového systému s neznámou frekvenciou výskytu:

Závrat, mdloby a strata vedomia (spôsobené symptomatickou hypotenziou).

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať pod triedu orgánových systémov Poruchy kože a podkožného tkaniva s neznámou frekvenciou výskytu:

akútna generalizovaná exantemózna pustulóza (AGEP)

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať pod triedu orgánových systémov Poruchy ucha a labyrintu s neznámou frekvenciou výskytu:

strata sluchu (niekedy nezvratná)

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text je podčiarknutý a písmo tučné, vymazaný text je prečiarknutý):

- Časť 2

Nasledujúce nežiaduce účinky sa majú pridať do časti Upozornenia a opatrenia, Predtým, ako začnete užívať «názov lieku», obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

Ak ste staršia osoba, ak užívate ešte iné lieky, ktoré môžu spôsobiť pokles krvného tlaku a ak máte iné zdravotné ťažkosti, ktoré sú rizikovými pre pokles krvného tlaku.

- Časť 4

Nasledujúce vedľajšie účinky sa majú pridať s neznámou frekvenciou výskytu:

**akútna generalizovaná exantemózna pustulóza (AGEP) - (akútna vyrážka spôsobená liekom spojená s horúčkou)
závrat, mdloby a strata vedomia (spôsobené symptomatickou hypotenziou)**

Nasledujúce vedľajšie účinky s menej častou frekvenciou výskytu:

strata sluchu (niekedy nezvratná)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh september 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	07/11/2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	06/01/2016

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 furosemid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Zaprti signal »gluhost« je bil med trenutnim obdobjem poročanja potrjen kot pomembno prepoznano tveganje. Zato je treba gluhost (ki je včasih ireverzibilna) vključiti v informacije o zdravilu.

Dodatno je bilo v intervalu poročanja opaženih več primerov akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP), zaradi česar je bil zaznan signal, ki je bil nato ocenjen in zaprt. AGEP je treba vključiti v informacije o zdravilu in ga upoštevati kot pomembno prepoznano tveganje.

Pri bolnikih, ki prejemajo furosemid, zlasti starejših, bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo, in bolnikih z drugimi bolezenskimi stanji, ki predstavljajo tveganje za hipotenzijo, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, ki vodi v omotico, omedlevico ali izgubo zavesti. Hipotenzija je že omenjena v več poglavjih informacij o zdravilu, vendar tveganje omotice/omedlevice ali izgube zavesti (zaradi hipotenzije) ni navedeno v informacijah o zdravilu, zato ga je treba vključiti.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o furosemidu je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) menil, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo furosemid, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

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

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

Priloga II

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

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

- Poglavje 4.4

V razdelek »Posebna previdnost in/ali zmanjšanje odmerka« je treba vključiti:

Pri bolnikih, ki prejemajo furosemid, zlasti starejših, bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo, in bolnikih z drugimi bolezenskimi stanji, ki predstavljajo tveganje za hipotenzijo, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, ki vodi v omotico, omedlevico ali izgubo zavesti.

- Poglavje 4.8:

V SOC (organski sistem) bolezni živčevja je treba vključiti naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

Omotica, omedlevica in izguba zavesti (zaradi simptomatske hipotenzije).

V SOC (organski sistem) bolezni kože in podkožja je treba vključiti naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)

V SOC (organski sistem) ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta, je treba vključiti naslednji neželeni učinek z občasno pogostnostjo:

gluhost (včasih ireverzibilna)

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je prečrtano):

- Poglavje 2

V razdelek Opozorila in previdnostni ukrepi, Pred začetkom jemanja zdravila »ime zdravila« se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

Če ste starejša oseba, če jemljete druga zdravila, ki lahko povzročijo padec krvnega tlaka, in imate druga bolezenska stanja, ki predstavljajo tveganje za padec krvnega tlaka.

- Poglavje 4

Vključiti je treba naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo:

akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (izbruh akutnih febrilnih stanj kot reakcija na zdravilo)
omotica, omedlevica in izguba zavesti (zaradi padca krvnega tlaka)

Naslednje neželene učinke z občasno pogostnostjo:

gluhost (včasih trajna)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	07/11/2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	06/01/2016

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 periodiska säkerhetsuppdateringar (PSUR) för furosemid dras följande vetenskapliga slutsatser:

Dövhet har bekräftats vara en viktig identifierad risk under den aktuella rapporteringsperioden. Dövhet (ibland irreversibel) ska därför läggas till i produktinformationen.

Det förekom även flera fall av akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) under rapporteringsperioden och en signal genererades, utvärderades och avslutades. AGEP ska läggas till i produktinformationen och ska anses som en viktig identifierad risk.

Symtomatisk blodtryckssänkning som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid, i synnerhet äldre patienter, patienter som även står på andra läkemedel som kan orsaka blodtryckssänkning och patienter med andra medicinska tillstånd som medför risk för blodtryckssänkning. Problemet med blodtryckssänkning är redan omnämnt i flera avsnitt i produktinformationen, däremot sägs inget om risken för yrsel/svimning eller medvetslöshet (orsakat av blodtryckssänkning) i produktinformationen och detta ska därför läggas till.

Med tanke på tillgängliga data om furosemid ansåg därför PRAC att ändringar av produktresumén för läkemedel som innehåller furosemid var motiverade.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

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

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

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen

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

- Avsnitt 4.4:

En varning ska läggas till under ”särskild försiktighet och/eller dosminskning krävs” enligt följande:

Symtomatisk blodtryckssänkning som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid, i synnerhet hos äldre patienter, patienter som även står på andra läkemedel som kan orsaka blodtryckssänkning och patienter med andra medicinska tillstånd som medför risk för blodtryckssänkning.

- Avsnitt 4.8:

Följande biverkning ska läggas till under ”Centrala och perifera nervsystemet” med frekvensen ”ingen känd frekvens”:

Yrsel, svimning och medvetslöshet (orsakat av symtomatisk blodtryckssänkning).

Följande biverkning ska läggas till under ”Hud och subkutan vävnad” med frekvensen ”ingen känd frekvens”:

akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Följande biverkning ska läggas till under ”Öron och balansorgan” med frekvensen ”mindre vanliga”:

dövhet (ibland irreversibel)

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

- Avsnitt 2

Följande biverkning ska läggas till under ”Varningar och försiktighet, Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar «produktnamn»”:

Om du är äldre, om du tar andra läkemedel som kan sänka blodtrycket, eller om du har någon annan sjukdom som medför risk för sänkt blodtryck.

- Avsnitt 4

Följande biverkningar ska läggas till under frekvensen ”ingen känd frekvens”:

akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (plötsliga läkemedelsutslag med feber) yrsel, svimning och medvetslöshet (orsakat av lågt blodtryck)

Följande biverkning ska läggas till under frekvensen ”mindre vanliga”:

dövhet (ibland bestående)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	September 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	07/11/2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	06/01/2016