



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 April 2016
EMA/411667/2016
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: rilmenidine

Procedure no.: PSUSA/00002643/201508



Annex I

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the
Marketing Authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for rilmenidine, the scientific conclusions are as follows:

Cases of bradycardia associated with the use of rilmenidine have been reported from a variety of sources including non-clinical and observational studies and spontaneous reports. Based on the overall data provided within this PSUR a suggestive causal relationship between the development of bradycardia and the use of rilmenidine has been established. Therefore the product information should be amended to include bradycardia among the adverse reactions of rilmenidine and a warning should be added to consider carefully the need of treatment and monitor susceptible patients particularly on initiation of therapy to minimise or avoid the risk of bradycardia.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing rilmenidine, were warranted.

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

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

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

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

Annex II

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

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~) >

Summary of Product Characteristics

Section 4.4

A warning should be added as follows:

Due to the risk of rilmenidine to decrease heart rate and trigger bradycardia, initiation of treatment should be carefully considered in patients with existing bradycardia or risk factors for bradycardia (e.g. in the elderly, patients with sick sinus syndrome, AV-block, pre-existing heart failure, or any condition when heart rate is maintained by an excessive sympathetic tone). Monitoring of heart rate, particularly in the first 4 weeks of therapy is warranted in such patients.

- Section 4.8

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC Cardiac disorders with a frequency unknown

Bradycardia

Package Leaflet

Possible side effects

The following sentence should be added at the beginning of this section:

If you experience the symptoms of slow heart rate (bradycardia) including light-headedness, fainting or fatigue, please contact your doctor.

The following adverse reaction should be added with a frequency unknown (cannot be estimated from the available data):

Slow heart rate (bradycardia)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	April 2016
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	11 June 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	10 August 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за рилменидин, научните заключения са, както следва:

Случаи на брадикардия, свързани с употребата на рилменидин, са съобщени от различни източници, включително неклинични и обсервационни проучвания и спонтанни съобщения. На базата на всички данни, представени в този ПАДБ е установена предполагаема причинно-следствена връзка между развитието на брадикардия и употребата на рилменидин. Поради това продуктовата информация трябва да се актуализира, като се включи брадикардия като нежелана реакция на рилменидин, и трябва да се добави предупреждение за внимателна преценка на нуждата от лечение и проследяване на рисковите пациенти, особено при започване на лечение, за свеждане до минимум или избягване на риска от брадикардия.

Поради това с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи рилменидин, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

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

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

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

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

Трябва да се добави следното предупреждение:

Поради риска рилменидин да намалява сърдечната честота и да предизвиква брадикардия, започването на лечението трябва да бъде внимателно преценено при пациенти със съществуваща брадикардия или с рискови фактори за брадикардия (напр. при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на болния синусов възел, с AV-блок, с вече съществуваща сърдечна недостатъчност или всяко друго състояние, при което сърдечната честота се поддържа от повишен симпатиков тонус). При тези пациенти има основание за проследяване на сърдечната честота, особено през първите 4 седмици от лечението.

Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Сърдечни нарушения“ с неизвестна честота

Брадикардия

Листовка

Възможни нежелани реакции

Следното изречение трябва да се добави в началото на тази точка:

Ако усетите симптоми на забавена сърдечна честота (брадикардия), включително световъртеж, припадане или умора, моля, свържете се с Вашия лекар.

Следната нежелана реакция трябва да се добави в категория „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“:

Забавена сърдечна честота (брадикардия)

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на становището

Приемане на становището на CMDh:	април 2016 г.
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 юни 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 август 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) rilmenidinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V souvislosti s použitím rilmenidinu byly z různých zdrojů, včetně neklinických a pozorovacích studií a dále ze spontánních hlášení, hlášeny případy bradykardie. Na základě souhrnných dat z tohoto PSUR byla prokázána příčinná souvislost mezi rozvojem bradykardie a použitím rilmenidinu. Z tohoto důvodu bude informace o přípravku změněna tak, aby zahrnovala bradykardii jako nežádoucí účinek rilmenidinu. Zároveň bude přidáno upozornění pečlivě zvážit potřebu léčby a na nutnost sledování rizikových pacientů, zejména v období zahájení léčby, za cílem minimalizace nebo předcházení rizika bradykardie.

Proto se s ohledem na předložené údaje v hodnoceném PSUR výbor PRAC usnesl, že změny v informacích o přípravcích obsahujících rilmenidin jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se rilmenidinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících rilmenidin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

<Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)>

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4.

Upozornění, které bude přidáno:

Vzhledem k riziku snížení srdeční frekvence a vzniku bradykardie po užití rilmenidinu je zahájení léčby třeba pečlivě zvážit, zvláště u pacientů s již existující bradykardií nebo rizikovými faktory pro vznik bradykardie (např. u starších pacientů, u pacientů se sick sinus syndromem, AV bloádou, srdečním selháním v anamnéze, nebo jakýkoliv stav, kdy je srdeční frekvence udržována nadměrným tonem sympatiku). U těchto pacientů je monitorování srdeční frekvence, zvláště v prvních 4 týdnech léčby, odůvodněné.

Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů (SOC) Srdeční poruchy s frekvencí není známo.

Bradykardie

Příbalová informace

Možné nežádoucí účinky

Následující věta má být přidána na začátek tohoto bodu:

Jestliže se u Vás projeví příznaky pomalého srdečního rytmu (bradykardie), zahrnující lehké točení hlavy, mdloby nebo únavu, obraťte se na svého lékaře.

Následující nežádoucí účinek má být přidán s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Pomalý srdeční rytmus (bradykardie)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	duben 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. června 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. srpna 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for rilmenidin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Der er rapporteret om tilfælde af bradykardi i forbindelse med anvendelse af rilmenidin fra en række forskellige kilder, inklusive non-kliniske studier, observationsstudier og spontane rapporter. En gennemgang af de samlede data i denne PSUR tyder på en årsagssammenhæng mellem udvikling af bradykardi og anvendelse af rilmenidin. Produktinformationen skal derfor ændres, så den omfatter bradykardi som del af bivirkningerne ved rilmenidin. Ydermere skal der tilføjes en advarsel om, at det er nødvendigt at vurdere behovet for behandling nøje og at monitorere følsomme patienter, særligt ved initiering af behandling, for at minimere eller undgå risikoen for bradykardi.

På baggrund af dataene indeholdt i de(n) gennemgåede PSUR(er) har PRAC derfor vurderet, at der var grundlag for at ændre produktinformationen for lægemidler, som indeholder rilmenidin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for rilmenidin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder rilmenidin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende rilmenidin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Pkt. 4.4

Følgende advarsel skal tilføjes:

Grundet risikoen for, at anvendelse af rilmenidin medfører nedsat hjerterefrekvens og udløser bradykardi, skal initiering af behandling overvejes nøje hos patienter med eksisterende bradykardi eller med risikofaktorer for bradykardi (f.eks. ældre, patienter med syg sinus-syndrom, av-blok, eksisterende hjertesvigt eller tilstande, hvor hjerterefrekvensen opretholdes af en høj sympatisk tonus). Hos sådanne patienter skal hjerterefrekvensen monitoreres, især i de første 4 uger af behandlingen.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hjerte med hyppigheden ikke kendt.

Bradykardi

Indlægsseddel

Bivirkninger

Følgende sætning skal tilføjes i starten af afsnittet:

Kontakt lægen, hvis du får symptomer på langsom hjerterytme (bradykardi), herunder svimmelhed, besvimelse eller udmattelse.

Følgende bivirkning skal tilføjes med hyppigheden ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Langsom hjerterytme (bradykardi)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne aftale

Vedtagelse af CMDh's aftale:	April 2016
Oversættelser af bilagene for aftalen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11/06/2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10/08/2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Rilmenidin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Verbindung mit der Einnahme von Rilmenidin wurden Fälle von Bradykardie aus vielfältigen Quellen berichtet – darunter nicht-klinische und Beobachtungsstudien, sowie Spontanberichte. Basierend auf der Zusammenfassung der in diesem PSUR vorgelegten Daten, wurde ein suggestiv kausaler Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Bradykardie und der Einnahme von Rilmenidin festgestellt. Aus diesem Grund muss die Produktinformation dahingehend angepasst werden, dass Bradykardie als Nebenwirkung von Rilmenidin aufgenommen wird und ein Warnhinweis hinzugefügt wird: Die Anwendung der Therapie sollte sorgfältig abgewogen werden und empfindliche Patienten sollten speziell bei Beginn einer Therapie kontrolliert werden, um das Risiko einer Bradykardie zu minimieren.

Im Hinblick auf die vorgelegten Daten des ausgewerteten PSUR(s) hat das PRAC die Änderungen der Produktinformationen von Arzneispezialitäten, die Rilmenidin beinhalten, für gerechtfertigt befunden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

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

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

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis muss hinzugefügt werden:

Auf Grund des Risikos, dass Rilmenidin die Herzfrequenz senken und Bradykardie auslösen kann, sollte der Beginn einer Therapie bei Patienten mit existierender Bradykardie oder Risikofaktoren für eine Bradykardie (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, AV-Block, bestehender Herzinsuffizienz oder jedem Zustand, in dem die Herzfrequenz mittels übermäßigem sympathischen Tonus aufrechterhalten wird) sorgfältig abgewogen werden. Bei diesen Patienten muss die Herzfrequenz speziell in den ersten 4 Therapiewochen kontrolliert werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) müssen unter der Systemorganklasse Herzerkrankungen mit einer Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Bradykardie

Packungsbeilage

Mögliche Nebenwirkungen

Folgender Satz muss am Beginn dieses Abschnittes hinzugefügt werden:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Symptome bemerken: langsamer Herzschlag (Bradykardie bzw. verlangsamter Herzschlag) mit Benommenheit, Ohnmacht oder Erschöpfung.

Folgende Nebenwirkung muss mit einer Häufigkeit „Nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) hinzugefügt werden:

Verlangsamter Herzschlag (Bradykardie)

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11.Juni 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10.August 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ριλμενιδίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Περιστατικά βραδυκαρδίας που σχετίζονται με τη χρήση της ριλμενιδίνης έχουν αναφερθεί από διάφορες πηγές στις οποίες περιλαμβάνονται μη κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης και αυθόρμητες αναφορές. Με βάση το σύνολο των στοιχείων που παρέχονται σε αυτή την ΕΠΠΑ έχει παγιωθεί μια υποδηλωτική αιτιώδης σχέση μεταξύ της χρήσης της ριλμενιδίνης και της ανάπτυξης βραδυκαρδίας. Κατά συνέπεια, οι πληροφορίες για το προϊόν πρέπει να τροποποιηθούν για να συμπεριλάβουν τη βραδυκαρδία μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ριλμενιδίνη και πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση για να εξετάζεται προσεκτικά η ανάγκη για τη θεραπεία και η παρακολούθηση των ευάλωτων ασθενών ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας για να ελαχιστοποιηθεί ή να αποφευχθεί ο κίνδυνος της βραδυκαρδίας.

Επομένως, εν όψει των στοιχείων που παρουσιάζονται στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν ριλμενιδίνη, είναι επιβεβλημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ριλμενιδίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ριλμενιδίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ριλμενιδίνη 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 του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

<Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)>

<Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος>

Παράγραφος 4.4

Μια προειδοποίηση πρέπει να προστεθεί ως ακολούθως:

Λόγω του κινδύνου της ριλμενιδίνης να μειώνει τον καρδιακό ρυθμό και να πυροδοτεί βραδυκαρδία, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς με υφιστάμενη βραδυκαρδία (π.χ. σε ηλικιωμένους, ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, με φλεβοκομβοκολλικό αποκλεισμό, προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, ή οποιαδήποτε άλλη κατάσταση όπου η καρδιακή συχνότητα διατηρείται από υπέρμετρο συμπαθητικό τόνο). Η παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας ειδικά κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας είναι επιβεβλημένη σε αυτούς τους ασθενείς.

• Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν στην Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα Καρδιακές διαταραχές με άγνωστη συχνότητα

Βραδυκαρδία

<Φύλλο Οδηγιών Χρήσης>

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακόλουθη πρόταση πρέπει να προστεθεί στην αρχή αυτής της παραγράφου:

Εάν παρατηρήσετε τα συμπτώματα χαμηλού καρδιακού παλμού (βραδυκαρδία) συμπεριλαμβανομένων ζάλης, αίσθημα λιποθυμίας ή κόπωση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

Χαμηλός καρδιακός παλμός (βραδυκαρδία)

<Παράρτημα ΙΙΙ>

<Όροι για την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας>

Παράρτημα <III> <IV>

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Απρίλιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Ιουνίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Αυγούστου 2016

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) 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 rilmenidina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se han notificado casos de bradicardia asociados al uso de rilmenidina, procedentes de distintas fuentes, incluyendo estudios preclínicos, estudios observacionales y notificaciones espontáneas. De acuerdo a los datos globales proporcionados en estos IPS, se ha establecido una relación causal entre el desarrollo de bradicardia y el uso de rilmenidina. Por lo tanto, se debe modificar la información sobre el producto para incluir la bradicardia entre las reacciones adversas de rilmenidina y se debe añadir una advertencia para sopesar cuidadosamente la necesidad de tratamiento y seguimiento de los pacientes susceptibles, particularmente al inicio del tratamiento para minimizar o evitar el riesgo de bradicardia.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC considera que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen rilmenidina están justificados.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para rilmenidina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene rilmenidina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/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 rilmenidina 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 el/los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Section 4.4

Se añadirá una advertencia del siguiente modo:

Debido al riesgo de rilmenidina de disminuir la frecuencia cardíaca y desencadenar bradicardia, se debe vigilar cuidadosamente el inicio del tratamiento en pacientes con bradicardia o factores de riesgo de bradicardia (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo AV (auriculoventricular), insuficiencia cardíaca previa o cualquier otra enfermedad cuando la frecuencia cardíaca se mantiene con un tono simpático excesivo). En estos pacientes, debe asegurarse el control de la frecuencia cardíaca, especialmente en las 4 primeras semanas de tratamiento.

- Sección 4.8

Se debe(n) añadir la(s) siguiente(s) reacción/reacciones adversa(s) bajo el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) de trastornos cardíacos con frecuencia no conocida.

Bradicardia

Prospecto

Posibles efectos adversos

Se debe añadir la siguiente frase al comienzo de esta sección:

Póngase en contacto con su médico si experimenta síntomas de disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), incluyendo mareo, desfallecimiento o fatiga.

Se debe añadir la siguiente reacción adversa con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Abril de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	11/05/2016
Implementación del acuerdo por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/08/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet Rilmenidine'i perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Andmeid Rilmenidine'i kasutamisega seotud bradükardia juhtude kohta on kogutud erinevatest allikatest, sealhulgas mittekliinilistest uuringutest, vaatlustest ning spontaansetest kõrvaltoime teatistest. Käesolevas perioodilises ohutusaruandes esitatud andmete põhjal tuvastati, et esineb põhjuslik seos bradükardia tekke ning Rilmenidine'i kasutamise vahel. Seetõttu tuleb muuta ravimiinfot lisades sellesse kõrvaltoimena bradükardia ning hoiatuse kaaluda ravi hoolikalt ning jälgida riskigruppi kuuluvaid patsiente, eriti ravi algusjärgus, et vähendada või vältida bradükardia riski.

Seetõttu, võttes arvesse käesolevas perioodilises ohutusaruandes esitatud andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et meditsiiniliste toodete nagu Rilmenidine'i ravimiinfo uuendamine õigustatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Rilmenidine'i kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arvamusel, et Rilmenidine'i sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse-riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele Rilmenidine'i sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)>

Ravimi omaduste kokkuvõte

Osa 4.4

Hoiatus tuleks lisada järgmiselt:

Diagnoositud bradükardiaga või bradükardiale viitavate riskifaktoritega (näiteks kõrge iga, siinussõlme nõrkussündroom, AV-blokaad, diagnoositud südamepuudulikkus või kõik seisundid, mille korral sõltub südame löögisagedus liigselt sümpaatilise närvisüsteemi toonusest) patsientide puhul tuleks Rilmenidine'i pulsisagedust langetava ning bradükardiat esile kutsuva riski tõttu ravi alustamist hoolikalt kaaluda. Selliste patsientide puhul on vajalik jälgida pulsisagedust, eriti esimese 4 ravinädala jooksul.

- Osa 4.8

Järgnev info kõrvaltoimete kohta tuleks lisada teadmata esinemissagedusega südame häirete alajaotusesse

Bradükardia

Pakendi infoleht

Võimalikud kõrvaltoimed

Selle jaotise algusesse tuleks lisada järgmine lause:

Kui Teil esineb madalale pulsisagedusele (bradükardiale) viitavaid sümptomeid nt peapööritus, minestamine või väsimus, võtke ühendust oma raviarstiga.

Järgmine kõrvaltoime tuleks lisada teadmata esinemissagedusega (ei ole võimalik hinnata käesoleva info põhjal) kõrvaltoimete nimistusse:

Madal pulsisagedus (bradükardia)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosoleks aprillis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11 juuni 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10 august 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt rilmenidiiniä koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Rilmenidiinin käyttöön on useissa eri lähteissä, non-kliiniset ja havainnointitutkimukset sekä spontaaniraportit mukaan lukien, raportoitu liittyneen bradykardiaa. Tässä määräaikaissessa turvallisuuskatsauksessa esitettyjen tietojen perusteella on varmistunut, että syy-yhteydestä bradykardian kehittymisen ja rilmenidiinin käytön välillä on viitteitä. Bradykardia on näin ollen lisättävä haattavaikutukseksi rilmenidiinin valmistetietoihin. Valmistetietoihin on lisättävä myös kehoitus hoidon tarpeen tarkasta arvioimisesta sekä bradykardialle alttiiden potilaiden seuraamisesta etenkin hoitoa aloitettaessa, jotta bradykardian riski voidaan minimoida tai välttää.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea näin ollen katsoi määräaikaissessa turvallisuuskatsauksessa esitettyjen tietojen perusteella, että muutokset rilmenidiiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Rilmenidiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että rilmenidiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haattatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Lisättävä kehoitus:

Rilmenidiinin käyttöön saattaa liittyä sydämen sykkeen hidastuminen ja bradykardian kehittyminen, joten hoidon aloittamista on harkittava tarkoin, jos potilaalla on ennestään bradykardiaa tai sen riskitekijöitä (esim. potilas on iäkäs, potilaalla on sairas sinus -oireyhtymä, eteis-kammiokatkos, aiemmin kehittynyt sydämen vajaatoiminta tai jokin muu sairaus, jossa korostunut sympaattinen tonus ylläpitää sydämen syketaajuutta). Näiden potilaiden sydämen syketaajuutta on seurattava erityisesti neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana.

- Kohta 4.8

Haittavaikutuksiin on lisättävä elinjärjestelmän Sydän kohdalle seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon:

Bradykardia

Pakkausseloste

Mahdolliset haittavaikutukset

Tämän kohdan alkuun pitää lisätä seuraava virke:

Jos sinulla on sydämen harvalyöntisyyden (bradykardian) oireita, kuten pyöräytystä, pyörtymistä tai uupumusta, ota yhteyttä lääkäriin.

Tekstiin on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Sydämen harvalyöntisyys (bradykardia)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	Huhtikuu 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11. kesäkuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10. elokuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

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

Des cas de bradycardies associées à l'utilisation de la rilménidine provenant de diverses sources incluant les études non-cliniques et observationnelles ainsi que des déclarations spontanées ont été rapportés. Sur la base des données fournies dans ce PSUR, une relation causale suggestive a été établie entre la survenue de bradycardie et l'utilisation de rilménidine. Par conséquent, les informations sur le produit doivent être modifiées pour inclure la bradycardie en tant qu'effet indésirable de rilménidine et ajouter une mise en garde visant à évaluer avec précaution la nécessité du traitement pour le patient et à faire un suivi des patients à risque, particulièrement lors de l'initiation du traitement, afin de réduire ou d'éviter le risque de survenue d'une bradycardie.

Par conséquent, au vu des données présentées lors de l'analyse du PSUR, le PRAC a considéré que les modifications des informations sur le produit contenant rilménidine étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à rilménidine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant rilménidine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant rilménidine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire 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 médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Section 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Compte tenu du risque de diminution de la fréquence cardiaque et de survenue de bradycardie lors d'un traitement par rilménidine, l'initiation du traitement doit être évaluée avec attention chez les patients présentant une bradycardie ou ayant des facteurs de risque de bradycardie (par exemple chez les personnes âgées, les patients ayant une maladie du sinus, un bloc auriculo-ventriculaire, une insuffisance cardiaque préexistante, ou tout autre état où la fréquence cardiaque est maintenue par un tonus sympathique excessif). Le suivi de la fréquence cardiaque, particulièrement dans les 4 premières semaines de traitement, est recommandé chez de tels patients.

Section 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans le système organe classe « troubles cardiaques » avec une fréquence indéterminée.

Bradycardie

Notice

QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

La phrase suivante doit être ajoutée au début de cette section :

Si vous ressentez des symptômes d'un rythme cardiaque lent (bradycardie) se traduisant par des étourdissements, un évanouissement ou de la fatigue, veuillez contacter votre médecin.

L'effet indésirable suivant doit être ajouté avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Rythme cardiaque lent (bradycardie)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Avril 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11/06/2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10/08/2016

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za rilmenidin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Slučajevi bradikardije povezani s primjenom rilmenidina zabilježeni su iz više različitih izvora uključujući neklinička i opservacijska ispitivanja i spontane prijave. Na temelju cjelokupnih podataka navedenih u ovom PSUR-u, ustanovljena je sugestivna uzročno-posljedična povezanost između razvoja bradikardije i primjene rilmenidina. Stoga, informacije o lijeku je potrebno ažurirati dodavanjem bradikardije među nuspojave rilmenidina te je potrebno dodati upozorenje da se pomno razmotri potreba za liječenjem te da se prate osjetljivi bolesnici osobito na početku terapije kako bi se minimizirao ili izbjegao rizik od pojave bradikardije.

Stoga, s obzirom na prikazane podatke u pregledanom PSUR-u (-evima), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže rilmenidin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za rilmenidin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) rilmenidin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a 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 koji sadrže rilmenidin, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Slijedeće upozorenje se mora dodati kako slijedi:

Zbog rizika da rilmenidin smanji srčanu frekvenciju i time uzrokuje bradikardiju, započinjanje liječenja potrebno je pažljivo razmotriti u bolesnika s postojećom bradikardijom ili rizičnim faktorima za nastanak bradikardije (npr. kod starijih osoba, bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, AV - blokom, kod već postojećeg zatajenja srca, ili bilo kojeg stanja kada je srčana frekvencija održana prekomjernim simpatičkim tonusom). Praćenje srčane frekvencije, osobito u prva 4 tjedna terapije je opravdana u tih bolesnika.

- Dio 4.8

Slijedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je uvrstiti pod „Srčani poremećaji“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“.

Bradikardija

Uputa o lijeku

Moguće nuspojave

Slijedeća se rečenica mora nadodati na početku ovog dijela:

Ukoliko osjetite simptome usporene brzine srčanih otkucaja (bradikardija), uključujući ošamućenost, gubitak svijesti ili umor, obratite se svom liječniku.

Slijedeću nuspojavu potrebno je dodati s učestalošću „nepoznato“ (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Usporena brzina srčanih otkucaja (bradikardija)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	travanj 2016.
Dostava prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. lipnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	10. kolovoza 2016.

I. Melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a rilmenidinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések a következők:

Bradycardia eseteket jelentettek a rilmenidin alkalmazásához kapcsolódóan többféle forrásból, beleértve nem-klinikai és megfigyelésen alapuló vizsgálatokat, valamint spontán jelentéseket. Megállapítást nyert, hogy a vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) átfogó adatai ok-okozati összefüggésre utalnak a rilmenidin alkalmazása és a bradycardia kialakulása között. Ennek megfelelően a kísérőiratokat módosítani kell oly módon, hogy a bradycardia feltüntetésre kerüljön a rilmenidin mellékhatásai között, és a bradycardia kockázatának minimalizálása-, illetve elkerülése érdekében figyelmeztetést kell feltüntetni a kezelés szükségességének gondos mérlegelésére, valamint, — különösen a kezelés megkezdésekor —, a bradycardiára hajlamos betegek gondos monitorozására vonatkozóan.

A felülvizsgált időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben (PSUR) közölt adatok ismeretében a PRAC szükségesnek tartja a rilmenidin hatóanyagot tartalmazó készítmények kísérőiratainak módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A rilmenidin hatóanyagra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh véleménye az, hogy a rilmenidin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh arra a következtetésre jutott, hogy ennek az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésnek (PSUR) a hatáskörébe tartozó készítmény(ek) forgalomba hozatali engedélyét módosítani szükséges. Ezen készítmény(ek) forgalomba hozatali engedélyének módosítását követően bármely az Európai Unióban engedélyezett, vagy engedélyezési eljárásra váró, rilmenidin hatóanyagot tartalmazó készítmény forgalomba hozatali engedélyére vonatkozóan a CMDh módosítás benyújtását javasolja.

II. Melléklet

Nemzeti eljárás során engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosítása

A kísérőiratok vonatkozó bekezdéseinek módosításai (az új szöveg aláhúzva és vastagon szedve, a törlendő szöveg ~~áthúzva~~.)>

Alkalmazási előírás

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Figyelmeztetés hozzáadása szükséges az alábbiaknak megfelelően:

A rilmenidin alkalmazásával járó szívfrekvencia-csökkenés kockázata és a bradycardia kialakulásának kockázata miatt a kezelés megkezdését gondosan mérlegelni kell a bradycardiás betegek, illetve azoknál, akiknél a bradycardia rizikófaktorai fennállnak (mint például idős betegek, sick-sinus szindróma, AV-blokk, szívelégtelenség fennállása, vagy bármely olyan állapot, amelyben a szívfrekvenciát fokozott szimpatikus tónus tartja fent). Ezeknél a betegeknek a szívfrekvencia monitorozása szükséges, különösen a kezelés első 4 hetében.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Szervrendszerek Osztályozása (SOC) szerinti Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek szakaszhoz, gyakoriság nem ismert gyakorisági felosztás szerint, az alábbi mellékhatás hozzáadása szükséges

Bradycardia

Betegtájékoztató

Lehetséges mellékhatások

A bekezdés elején az alábbi mondatot kell feltüntetni:

Amennyiben a lassú szívfrekvencia (bradikardia) tüneteit észleli, ideértve a szédelgést, az ájulást vagy fáradtságot, tájékoztassa kezelőorvosát.

Az alábbi mellékhatás hozzáadása szükséges, gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisági felosztás szerint:

Lassú szívverés (bradikardia)

III. Melléklet

Az álláspontban meghatározottak végrehajtásának ütemterve

Az álláspontban meghatározottak végrehajtásának ütemterve

CMDh végleges álláspont elfogadása:	2016. április
A végleges álláspont részét képező mellékletek fordításának továbbítása az illetékes nemzeti hatóságok részére:	2016. június 11.
A végleges álláspontban meghatározottak végrehajtásának határideje a tagállamok számára (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának határideje a módosítások benyújtására):	2016. augusztus 10.

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per rilmenidina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

I casi di bradicardia associati all'uso di rilmenidina sono stati segnalati da una varietà di fonti, tra cui studi non clinici e osservazionali e segnalazioni spontanee. Sulla base dei dati complessivi contenuti nel presente PSUR, è stato stabilito un rapporto di causa ed effetto fra lo sviluppo di bradicardia e l'uso di rilmenidina. Pertanto le informazioni sul medicinale devono essere modificate per includere la bradicardia fra le reazioni avverse della rilmenidina, e si deve aggiungere un'avvertenza per valutare attentamente la necessità del trattamento e per monitorare i pazienti suscettibili, in particolare all'inizio della terapia, per minimizzare o prevenire il rischio di bradicardia.

Pertanto, alla luce dei dati presentati negli PSUR esaminati, il PRAC ritiene che le modifiche delle informazioni sui medicinali contenenti rilmenidina siano giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti rilmenidina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Si deve aggiungere la seguente avvertenza:

Per via del rischio di rallentamento della frequenza cardiaca e della comparsa di bradicardia della rilmenidina, l'inizio del trattamento deve essere valutato attentamente in pazienti con bradicardia esistente o fattori di rischio di bradicardia (ad es. negli anziani, in pazienti con sindrome del seno malato, blocco atrio-ventricolare, insufficienza cardiaca pre-esistente o qualsiasi condizione in cui la frequenza cardiaca venga mantenuta da un tono simpatico eccessivo). In questi pazienti, in particolare nelle prime 4 settimane di terapia, è necessario monitorare la frequenza cardiaca.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla voce Patologie cardiache della Classificazione per sistemi e organi con frequenza non nota:

Bradicardia

Foglio illustrativo

Possibili effetti indesiderati

La frase seguente deve essere aggiunta all'inizio di questo paragrafo:

Se manifesta i sintomi di frequenza cardiaca lenta (bradicardia), compresi vertigini, svenimento o affaticamento, si rivolga al medico.

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Frequenza cardiaca lenta (bradicardia)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	Aprile 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati dell'accordo alle autorità nazionali competenti:	11/06/2016
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10/08/2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto rilmenidino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Iš įvairių šaltinių, įskaitant ikiklinikinius ir stebėjimo tyrimus bei spontaninius pranešimus, buvo gauta pranešimų apie bradikardijos, susijusias su rilmenidino vartojimu, atvejus. Remiantis visais šioje *PASP* ataskaitoje pateiktais duomenimis, yra įtariama, kad bradikardijos atsiradimas yra priežastiniais ryšiais susijęs su rilmenidino vartojimu. Todėl reikia redaguoti vaistinio preparato informacinius dokumentus, į rilmenidino nepageidaujamų reakcijų sąrašą įtraukiant bradikardiją ir įrašant išpėjimą, kad reikia atidžiai apsvarstyti gydymo poreikį bei stebėti polinkį turinčius pacientus, ypač gydymo pradžioje, kad būtų galima sumažinti arba išvengti bradikardijos rizikos.

Todėl *PRAC*, atsižvelgdamas į pateiktus *PASP* vertinimo duomenis, mano, kad pakeitimai vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rilmenidino, informaciniuose dokumentuose 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 pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl rilmenidino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra rilmenidino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

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

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Reikia įrašyti toliau nurodytą įspėjimą.

Kadangi yra rizika, jog rilmenidinas gali mažinti širdies susitraukimų dažnį ir sukelti bradikardiją, reikia atidžiai apsvarstyti, ar pradėti juo gydyti pacientus, kuriems jau yra pasireiškusį bradikardiją arba turinčius bradikardijos rizikos veiksnių (pvz., senyvus pacientus, pacientus, kuriems pasireiškia sinusinio mazgo silpnumo sindromas, atrioventrikulinė blokada, prieš pradedant gydymą yra pasireiškęs širdies nepakankamumas arba bet kuri būklė, kuriai esant, širdies susitraukimų dažnis yra palaikomas pernelyg didelio simpatinės sistemos aktyvumo). Reikia stebėti tokių pacientų širdies susitraukimų dažnį, ypač per pirmąsias 4 gydymo savaites.

- 4.8 skyrius

Į organų sistemų klasių širdies sutrikimų, kurių dažnis nežinomas, skyrelį reikia įrašyti toliau nurodytą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as).

Bradikardija

Pakuotės lapelis

Galimas šalutinis poveikis

Šio skyriaus pradžioje reikia įrašyti toliau nurodytą teiginį.

Jeigu atsirado širdies plakimo suretėjimo (bradikardijos) simptomų, įskaitant galvos svaigimą, alpimą arba nuovargį, kreipkitės į savo gydytoją.

Reikia įrašyti toliau nurodytą nepageidaujamą reakciją į skyrelį apie reakcijas, kurių dažnis nežinomas.

Retas širdies pulsas (bradikardija)

III priedas

Registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygos

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. balandžio mėn.
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. birželio mėn. 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. rugpjūčio mėn. 10 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

No dažādiem avotiem, tajā skaitā neklīniskiem un novērošanas pētījumiem un spontāniem ziņojumiem, ir ziņots par bradikardijas gadījumiem saistībā ar rilmenidīna lietošanu. Pamatojoties uz vispārējiem šajā PADZ ietvertajiem datiem, ir norādes par cēloņsakarību starp bradikardijas rašanos un rilmenidīna lietošanu, tāpēc ir jāveic izmaiņas zāļu informācijā, pievienojot bradikardiju rilmenidīna blakusparādību sarakstā, kā arī jāiekļauj brīdinājums rūpīgi izvērtēt ārstēšanas nepieciešamību un nodrošināt lielākam riskam pakļauto pacientu uzraudzību, īpaši terapijas sākumā, lai mazinātu vai novērstu bradikardijas risku.

Tāpēc, ņemot vērā pārskatītajā(-os) PADZ minētos datus, *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešams veikt izmaiņas rilmenidīnu saturošo zāļu informācijā.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums.

Tā kā rilmenidīns var palēnināt sirdsdarbību un izraisīt bradikardiju, rūpīgi jāvērtē, vai sākt terapiju pacientiem ar esošu bradikardiju vai bradikardijas riska faktoriem (piem., gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu, AV blokādi, esošu sirds mazspēju vai jebkādu stāvokli, kad sirdsdarbības ātrumu uztur pārmērīgs simpātiskās nervu sistēmas tonuss). Šādiem pacientiem regulāri jākontrolē sirdsdarbības ātrums, it īpaši pirmajās 4 terapijas nedēļās.

- 4.8. apakšpunkts

SOK "Sirdsdarbības traucējumi" jāpievieno šāda(-s) blakusparādība(-s) ar biežuma kategoriju "Biežums nav zināms".

Bradikardija

Lietošanas instrukcija

Iespējamās blakusparādības

Punkta sākumā jāpievieno šāds teikums.

Jā Jums rodas palēninātas sirdsdarbības (bradikardijas) simptomi, tostarp apreibums, ģībonis vai vājums, lūdzam sazināties ar ārstu.

Jāpievieno šāda blakusparādība ar biežuma kategoriju "Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

Palēnināta sirdsdarbība (bradikardija)

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada aprīlis
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	11/06/2016
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	10/08/2016

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Ġew irrappurati każijiet ta' bradikardija relatati mal-użu ta' rilmenidine minn varjetà ta' sorsi, inklużi studji mhux kliniċi u ta' osservazzjoni u rapporti spontanji. Skont id-dejta globali pprovduta f'dan il-PSUR giet stabbilita relazzjoni każwali sugġestiva bejn l-iżvilupp tal-bradikardija u l-użu ta' rilmenidine. Għalhekk l-informazzjoni tal-prodott għandha tiġi emendata biex il-bradikardija tiġi inkluża fost ir-reazzjonijiet avversi ta' rilmenidine u għandha tiżdied twissija biex tiġi meqjusa bir-reqqa l-htieġa tal-kura u l-immonitorjar ta' pazjenti suxxettibbli b'mod partikolari mal-bidu tat-terapija biex jitnaqqas jew jiġi evitat ir-riskju ta' bradikardija.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSUR(s) rivedut(i), il-PRAC qies li l-bidliet għall-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom rilmenidine, kienu meħtieġa.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal rilmenidine is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom rilmenidine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom rilmenidine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti 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-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Minhabba r-riskju ta' rilmenidine li jnaqqas ir-rata ta' tahbit tal-qalb u li jinstiga l-bradikardija, il-bidu tal-kura għandu jitqies b'attenzjoni f'pazjenti bi bradikardija eżistenti jew b'fatturi ta' riskju għall-bradikardija (eż. fl-anzjani, f'persuni bis-sindrome tas-sinus marid (*sick sinus syndrome*), blokk-AV, insuffiċjenza tal-qalb eżistenti, jew kwalunkwe kundizzjoni meta r-rata ta' tahbit tal-qalb hija miżmuma minn ton simpatetiku eċċessiv). Il-monitoraġġ tar-rata ta' tahbit tal-qalb, b'mod partikolari fl-ewwel 4 ġimgħat ta' terapija huwa meħtieġ f'pazjenti b'hal dawn.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(ijiet) avversa(i) li ġejja għandha tiġi miżjudata taht is-SOC tad-Disturbi fil-Qalb bi frekwenza mhux magħrufa

Bradikardija

Fuljett ta' Tagħrif

Effetti sekondarji possibbli

Is-sentenza li ġejja għandha tiżdied fil-bidu ta' din is-sezzjoni:

Jekk thoss is-sintomi ta' rata bil-mod tat-tahbit tal-qalb (bradikardija) inkluż sturdament, hass hażin jew gheja, jekk joghġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġi miżjudata bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

Rata bil-mod tat-tahbit tal-qalb (bradikardija)

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' dan il-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh April 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	11 ta' Ġunju 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	10 ta' Awwissu 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

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

Uit een verscheidenheid aan bronnen, waaronder niet-klinische en observationele studies en spontane meldingen, zijn gevallen van bradycardie gemeld die verband houden met het gebruik van rilmenidine. Op basis van de totale gegevens die binnen deze PSUR geleverd zijn, is een suggestief causaal verband tussen de ontwikkeling van bradycardie en het gebruik van rilmenidine vastgesteld. Daarom dient de productinformatie bijgewerkt te worden zodat bradycardie wordt opgenomen in de bijwerkingen van rilmenidine en dient er een waarschuwing toegevoegd te worden dat de noodzaak van het behandelen en controleren van vatbare patiënten, in het bijzonder bij het instellen van therapie, zorgvuldig dient te worden overwogen om het risico op bradycardie te minimaliseren of vermijden.

Met het oog op de gegevens die in de beoordeelde PSUR('s) gepresenteerd zijn, concludeerde het PRAC derhalve dat er veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die rilmenidine bevatten, geboden zijn.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor rilmenidine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) rilmenidine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

Bijlage II

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

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

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Er dient een waarschuwing als volgt te worden toegevoegd:

Wegens het risico dat rilmenidine de hartfrequentie verlaagt en bradycardie opwekt, dient het instellen van de behandeling zorgvuldig overwogen te worden bij patiënten met bestaande bradycardie of risicofactoren voor bradycardie (bijv. bij ouderen, patiënten met sick-sinussyndroom, AV-blok, reeds bestaand hartfalen of welke aandoening dan ook waarbij de hartfrequentie wordt gehandhaafd door een overmatige sympathische tonus). Het controleren van de hartfrequentie, met name in de eerste 4 weken van therapie, is bij zulke patiënten geboden.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen toegevoegd te worden onder de systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen met frequentie niet bekend:

Bradycardie

Bijsluiter

Mogelijke bijwerkingen

De volgende zin dient aan het begin van deze rubriek toegevoegd te worden:

Neem contact op met uw arts als u de symptomen van langzame hartslag (bradycardie) ervaart, zoals lichthoofdigheid, flauwvallen of vermoeidheid.

De volgende bijwerking dient toegevoegd te worden met een frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Langzame hartslag (bradycardie)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	april 2016
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	11 juni 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 augustus 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących rylmenidyny, wnioski naukowe są następujące:

W różnych źródłach, w tym w badaniach nieklinicznych i obserwacyjnych, a także w zgłoszeniach spontanicznych, notowano występowanie bradykardii związanej ze stosowaniem rylmenidyny. Ogólne dane przedstawione w raporcie PSUR świadczą o związku przyczynowym między wystąpieniem bradykardii a stosowaniem rylmenidyny. Dlatego należy wprowadzić do druków informacyjnych rylmenidyny bradykardię, jako działanie niepożądane, oraz dodać ostrzeżenie o dokładnym rozważeniu konieczności leczenia i obserwowania wrażliwych pacjentów, szczególnie na początku terapii, w celu zmniejszenia ryzyka lub uniknięcia wystąpienia bradykardii.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w ocenionym raporcie PSUR, komitet PRAC uznaje, że konieczne jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących produktów leczniczych zawierających rylmenidynę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących rylmenidyny, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) rylmenidynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające rylmenidynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego
(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Z powodu ryzyka zmniejszenia częstości akcji serca i wywołania bradykardii przez rylmenidynę, należy dokładnie rozważyć rozpoczęcie leczenia u pacjentów z bradykardią lub z czynnikami ryzyka bradykardii (np. u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym, z wcześniej ujawnioną niewydolnością serca lub innym stanem, w którym częstość akcji serca jest uwarunkowana nadmierną aktywacją układu współczulnego). U tych pacjentów jest uzasadnione kontrolowanie częstości akcji serca, zwłaszcza podczas pierwszych 4 tygodni terapii.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane, o nieznanej częstości występowania, należy dodać w kategorii „Zaburzenia serca” według klasyfikacji układów i narządów:

Bradykardia

Ulotka dla pacjenta

Możliwe działania niepożądane

Na początku tego punktu należy dodać następujące zdanie:

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy spowolnienia rytmu serca (bradykardii), w tym uczucie pustki w głowie, omdlenie lub zmęczenie, należy skontaktować się z lekarzem.

Należy dodać następujące działanie niepożądane o nieznanej częstości występowania (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych):

Spowolniony rytm serca (bradykardia)

Aneks III
Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	kwiecień 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11 czerwca 2016 r.
Wdrażanie stanowiska w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10 sierpnia 2016 r.

Anexo I

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

Conclusões científicas

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

Foram reportados a partir de várias origens incluindo estudos não clínicos e observacionais e notificações espontâneas, casos de bradicardia associados ao uso de rilmenidina. Com base em todos os dados apresentados neste RPS foi estabelecida uma relação causal sugestiva entre o desenvolvimento de bradicardia e o uso de rilmenidina. Por conseguinte, a Informação do Produto deve ser alterada para incluir bradicardia entre as reações adversas da rilmenidina e deve ser incluída uma advertência para considerar cuidadosamente a necessidade do tratamento e monitorizar os doentes suscetíveis, particularmente no início do tratamento a fim de minimizar ou reduzir o risco de bradicardia.

Portanto, considerando os dados apresentados no RPS, o PRAC considerou que as alterações à Informação do Produto dos medicamentos contendo rilmenidina, foram justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

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

O CMDh conclui que a(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado dos medicamentos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo rilmenidina 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 do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (o novo texto está **sublinhado e a negrito**, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)>

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

Deve ser incluída a advertência seguinte:

Devido ao risco da rilmenidina diminuir a frequência cardíaca e provocar bradicardia, o início do tratamento deve ser cuidadosamente considerado em doentes com bradicardia ou com fatores de risco para bradicardia (ex: em idosos, doentes com síndrome do nóculo sinusal, bloqueio auriculoventricular, insuficiência cardíaca pré-existente, ou qualquer situação em que a frequência cardíaca é mantida por um tónus simpático excessivo). Nestes doentes é necessária a monitorização da frequência cardíaca, particularmente nas primeiras 4 semanas de tratamento.

Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser incluída nas Classes de Sistemas de Órgãos – Cardiopatias com uma frequência desconhecida

Bradicardia

<Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (o novo texto está **sublinhado e a negrito**, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)>

Efeitos secundários possíveis

No início desta secção deve ser incluída a seguinte frase:

Se experimentar sintomas de frequência cardíaca lenta (bradicardia) incluindo alheamento, desmaio ou fadiga, contacte o seu médico.

A seguinte reação adversa deve ser incluída com uma frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

Frequência cardíaca lenta (bradicardia)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em abril 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	11 junho 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 agosto 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 Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru rilmenidină, concluziile științifice sunt următoarele:

Cazuri de bradicardie asociată cu utilizarea rilmenidinei au fost raportate dintr-o varietate de surse, incluzând studii non-clinice și observaționale și rapoarte spontane. Pe baza datelor generale furnizate în cadrul acestui RPAS, a fost stabilită o relație de cauzalitate sugestivă între apariția bradicardiei și utilizarea rilmenidinei. Prin urmare, informațiile referitoare la medicament trebuie modificate pentru a include bradicardia printre reacțiile adverse ale rilmenidinei și trebuie adăugată o atenționare pentru a evalua cu atenție necesitatea tratamentului și monitorizarea pacienților susceptibili, în special la inițierea tratamentului, pentru a reduce la minimum sau a evita riscul de bradicardie.

Prin urmare, în lumina datelor prezentate în RPAS revizuit, PRAC a considerat justificată modificarea informațiilor referitoare la medicamentele care conțin rilmenidină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rilmenidină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin rilmenidină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

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 rilmenidină 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 medicament pentru medicamentele autorizate la nivel național

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

Din cauza riscului rilmenidinei de a reduce frecvența cardiacă și de a declanșa bradicardia, inițierea tratamentului trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu bradicardie existentă sau cu factori de risc pentru apariția bradicardiei (de exemplu, la pacienții vârstnici, pacienții cu sindromul sinusului bolnav, bloc AV, insuficiență cardiacă pre-existentă, sau care prezintă orice afecțiune în care frecvența cardiacă este menținută de un tonus simpatic excesiv). Monitorizarea frecvenței cardiace, în special în primele 4 săptămâni de tratament, este justificată la acești pacienți.

Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe - Tulburări cardiace, cu frecvență necunoscută

Bradicardie

Prospect

Reacții adverse posibile

Următoarea frază trebuie adăugată la începutul acestei secțiuni:

Dacă prezentați simptome ale scăderii bătăilor inimii (bradicardie), care includ ușoară stare de confuzie, senzație de leșin sau oboseală, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Trebuie adăugată următoarea reacție adversă cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Frecvență cardiacă scăzută (bradicardie)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Aprilie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11.06.2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10.08.2016

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

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

Z rôznych zdrojov, vrátane predklinických a pozorovacích štúdií a spontánnych hlásení, boli hlásené prípady bradykardie spojené s použitím rilmenidínu. Na základe súhrnnych údajov z tohto PSUR bola stanovená sugestívna príčinná súvislosť medzi vznikom bradykardie a použitím rilmenidínu. Z toho dôvodu má byť informácia o lieku zmenená tak, aby zahŕňala bradykardiu ako nežiaduci účinok rilmenidínu a má sa pridať upozornenie pozorne zvážiť potrebu liečby a monitorovanie citlivých pacientov, najmä na začiatku liečby, aby sa minimalizovalo alebo predišlo riziku bradykardie.

Preto vzhľadom na údaje predložené v prehodnotenom PSUR Výbor PRAC rozhodol, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich rilmenidín boli oprávnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii lieku

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

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

Príloha II

**Zmeny v informácii o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Zmeny, ktoré majú byť vykonané v príslušných častiach informácie o lieku (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~) >

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4

Upozornenie bude pridané nasledovne:

Vzhľadom na riziko rilmenidínu znižovať srdcovú frekvenciu a spôsobiť bradykardiu sa má začatie liečby starostlivo zvážiť u pacientov s už existujúcou bradykardiou alebo rizikovými faktormi bradykardie (napr. starší pacienti, pacienti so syndrómom chorého sínusu, AV blokáda, už existujúce srdcové zlyhávanie, alebo akýkoľvek stav, kedy sa srdcová frekvencia udržiava nadmerným tonusom sympatika). Monitorovanie srdcovej frekvencie, najmä počas prvých 4 týždňov liečby je u týchto pacientov opodstatnené.

- Časť 4.8

Nasledujúci nežiaduci účinok sa má pridať do triedy orgánových systémov (TOS) Poruchy srdca a srdcovej činnosti s neznámou frekvenciou.

Bradycardia

Písomná informácia pre používateľa

Možné vedľajšie účinky

Nasledujúca veta sa má pridať na začiatok tejto časti:

Ak sa u vás vyskytnú príznaky pomalého srdcového tepu (bradykardie) vrátane mierneho točenia hlavy, mdlôb alebo únavy, obráťte sa na svojho lekára.

Nasledujúci nežiaduci účinok sa má pridať s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Pomalý srdcový tep (bradycardia)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Apríl 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. jún 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. august 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (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 rilmenidin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

O primerih bradikardije, povezane z uporabo rilmenidina, so poročali iz različnih virov, vključno z ne-kliničnimi in opazovalnimi študijami ter spontanimi poročili. Na podlagi vseh podatkov, zbranih v tem PSUR, je bila ugotovljena možna vzročna zveza med razvojem bradikardije in uporabo rilmenidina. Zato je treba informacije o zdravilu spremeniti tako, da je bradikardija navedena med neželenimi učinki rilmenidina. Poleg tega je treba dodati opozorilo, da je treba natančno preučiti indikacije za zdravljenje in spremljati dovzetne bolnike, še posebej na začetku zdravljenja, zato da bi zmanjšali ali preprečili tveganje za bradikardijo.

Glede na podatke, predstavljene v obravnavanem(-ih) PSUR, je odbor PRAC zato menil, da so spremembe podatkov v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo rilmenidin, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za rilmenidin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) rilmenidin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo rilmenidin, 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(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Dodati je treba sledeče opozorilo:

Zaradi tveganja, da rilmenidin upočasni srčno frekvenco in sproži bradikardijo, je treba uvedbo zdravljenja skrbno pretehtati pri bolnikih z obstoječo bradikardijo ali dejavniki tveganja za bradikardijo (npr. pri starejših osebah, pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla, AV blokom, obstoječim srčnim popuščanjem, ali s katerim koli stanjem, ko srčni utrip vzdržuje čezmerna aktivnost simpatičnega živčevja). Pri teh bolnikih je treba premljati srčno frekvenco, predvsem v prvih 4 tednih zdravljenja.

- Poglavje 4.8

Naslednji(e) neželeni(e) učinek (učinke) je treba dodati v OS Srčne bolezni s pogostnostjo neznana

Bradikardija

Navodilo za uporabo

Možni neželeni učinki

Naslednji stavek je treba dodati na začetku tega poglavja:

Če se vam pojavijo simptomi počasnega srčnega utripa (bradikardije), vključno z vrtoglavico, omedlevico ali utrujenostjo, se obrnite na svojega zdravnika.

Naslednji neželeni učinek je treba dodati s pogostnostjo neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Počasen srčni utrip (bradikardija)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega dogovora

Sprejetje dogovora skupine CMDh:	April 2016
Posredovanje prevodov prilog k dogovoru pristojnim nacionalnim organom:	11/06/2016
Uveljavitev dogovora v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10/08/2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för rilmenidin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Fall av bradykardi i samband med användning av rilmenidin har rapporterats från flera olika källor inklusive icke-kliniska studier, observationsstudier och spontana rapporter. De samlade data som presenterats i denna periodiska säkerhetsuppdatering tyder på ett orsakssamband mellan utveckling av bradykardi och användning av rilmenidin. Produktinformationen ska därför ändras för att inkludera bradykardi som en av biverkningarna för rilmenidin. Dessutom ska det läggas till en varning om att det är nödvändigt att noga överväga behovet av behandling och att övervaka känsliga patienter, särskilt vid inledning av behandling, för att minimera eller undvika risken för bradykardi.

Med anledning av de data som presenterades i granskad(e) periodisk(a) säkerhetsuppdatering(ar) ansåg PRAC det vara befogat att ändra produktinformationen för läkemedel som innehåller rilmenidin.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för rilmenidin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller rilmenidin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedomning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller rilmenidin 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 det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

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

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

På grund av risken för minskad hjärtfrekvens och utveckling av bradykardi vid användning av rilmenidin, ska inledning av behandling övervägas noga hos patienter med befintlig bradykardi eller riskfaktorer för bradykardi (t.ex. äldre, patienter med sjuka sinus-syndrom, atrioventrikulär block, befintlig hjärtsvikt eller tillstånd där hjärtfrekvensen upprätthålls av hög sympatisk tonus). Hos dessa patienter ska hjärtfrekvensen övervakas, särskilt under de första 4 veckorna av behandlingen.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemklassen Hjärtat med frekvensen ingen känd frekvens.

Bradykardi

Bipacksedel

Eventuella biverkningar

Följande mening ska läggas till i början av avsnittet:

Kontakta läkare om du får symtom på långsam hjärtfrekvens (bradykardi), såsom yrsel, svimning eller utmattning.

Följande biverkning ska läggas till med frekvensen ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Långsam hjärtfrekvens (bradykardi)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av denna överenskommelse

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	April 2016
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11/06/2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10/08/2016