

25 June 2015
EMA/536968/2015
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: pramiracetam

Procedure no.: PSUSA/00002492/201409

ANNEX I

**CMDh 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 pramiracetam, the scientific conclusions are as follows:

Regular evaluation of the creatinine clearance was considered necessary for long-term treatment in the elderly in order to identify signs of renal impairment and ensure adequate risk minimisation, since in elderly patients with renal impairment the excretion of pramiracetam is delayed. Therefore the product information has been updated to include this information.

In addition, considering that pramiracetam is indicated in the treatment of degenerative or vascular pathology related concentration and memory disorders only in elderly patients, the deletion of the dosage recommendations regarding adult patients was considered necessary and the product information has been updated accordingly.

Therefore, in view of available data regarding pramiracetam, the PRAC considered that changes to the product information 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 pramiracetam the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance pramiracetam 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 pramiracetam 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

The following text should be revised as follows (deletions in strikethrough, additions underlined and bold):

Section 4.2

~~Adult (18 to 65 years of age):~~

~~The recommended dose is 600 mg every 12 hours.~~

~~The total daily dose should not exceed 1200 mg per day.~~

~~A clinically relevant effect is achieved within 4-8 weeks of treatment.~~

~~Elderly (over 65 years)~~

The recommended dose is 600 mg every 12 hours.

The total daily dose should not exceed 1200 mg per day.

A clinically relevant effect is achieved within 4-8 weeks of treatment.

For long - term treatment in the elderly, regular evaluation of the creatinine clearance is required.

~~No dose adjustment is required in elderly patients.~~

Paediatric Population ~~Children and Adolescents (under 18 years):~~

There is no relevant use of <name of the medicinal product> in the paediatric population in the treatment of degenerative or vascular pathology-related concentration and memory disorders.

~~No studies have been conducted in children and adolescents. Therefore the use of the product in these populations is not recommended~~

Patients with renal insufficiency

[...]

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

The following text should be revised as follows (deletions in strikethrough, additions underlined and bold):

1. What<name of the medicinal product> is and what it is used for

<Name of the medicinal product> is used to treat concentration and memory disturbances that are due to degeneration of brain cells or due to diseases of the blood vessels supplying the brain, which both occur ~~especially~~ in the elderly (**patients aged over 65**). The active substance of <name of the medicinal product> is pramiracetam, a drug that improves memory functions and learning capacities.

2. What you need to know before you take <name of the medicinal product>

~~Children and adolescent~~

~~Do not take <name of the medicinal product> if you are less than 18 years of age.~~

3. How to take <name of the medicinal product>

~~No dose adjustments is needed in elderly patients.~~

Your doctor may want to check your renal function, particularly when you are taking <name of the medicinal product> for long-term treatment.

ANNEX III

TIMETABLE FOR THE IMPLEMENTATION OF THIS POSITION

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	June 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	8 August 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	7 October 2015

ПРИЛОЖЕНИЕ I

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ НА СМДН ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

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

Тъй като при пациенти в старческа възраст, с нарушена бъбречна функция, екскрецията на прамирацетам е забавена се счита, че при тях е необходимо редовно оценяване на креатининовия клирънс при дългосрочно лечение, за да се открият признаци на бъбречно увреждане и да се гарантира адекватно свеждане на риска до минимум. Поради тази причина продуктовата информация е актуализирана за да включи тази информация.

Освен това, като се има предвид, че прамирацетам е показан за лечение на нарушения в паметта и концентрацията, свързани с дегенеративна или съдова патология само при пациенти в старческа възраст, е сметено за необходимо да се заличат препоръките за дозиране при възрастни пациенти и продуктовата информация е съответно актуализирана.

Следователно, с оглед на наличните данни относно прамирацетам, PRAC счита, че промените в продуктовата информация са оправдани.

CMDh е съгласна с научните заключения, направени от PRAC.

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

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

CMDh стигна до заключението, че разрешенията за употреба на продуктите, включени в обхвата на тази единна оценка на ПАДБ, трябва да се променят. Тъй като към момента и други лекарствени продукти, съдържащи прамирацетам са разрешени за употреба в ЕС или подлежат на разрешаване за употреба в ЕС в бъдеще, CMDh препоръчва съответните промени в тези разрешения за употреба.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОДУКТОВАТА ИНФОРМАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ
ПРОДУКТИ, РАЗРЕШЕНИ ПО НАЦИОНАЛНА ПРОЦЕДУРА**

Измененията, които трябва да се включат в съответните точки на кратките характеристики на продуктите

Следният текст трябва да се корегира, както следва (заличаване на зачертания, добавяне на подчертания и удебелен):

Точка 4.2

~~Възрастни (18 до 65 години):~~

~~Препоръчителната доза е 600 мг на всеки 12 часа.~~

~~Общата дневна доза не трябва да надвишава 1200 мг на ден.~~

~~Клинично значим ефект се постига в рамките на 4-8 седмици лечение.~~

~~Възрастни (над 65 години)~~

Препоръчителната доза е 600 mg на 12 часа.

Общата дневна доза не трябва да надвишава 1200 mg на ден.

Клинично значим ефект се постига в рамките на 4-8 седмици лечение.

За продължително лечение при пациенти в старческа възраст се изисква редовно оценяване на креатининовия клирънс.

~~При възрастни пациенти не се изисква коригиране на дозата.~~

Педиатрична популация Деца и юноши (под 18 години):

Няма съответно приложение на <име на лекарствения продукт> в педиатричната популация за лечение на нарушения на паметта и концентрацията, свързани с дегенеративна или съдова патология.

~~Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Затова употребата на продукта не се препоръчва при тези групи~~

Пациенти с бъбречна недостатъчност

[...]

Измененията трябва да се включат в съответните точки на листовката

Следният текст трябва да бъде преразгледан, както следва (премахване на зачертания, допълване на подчертания и удебелен):

1. Какво представлява <име на лекарствения продукт> и за какво се използва <Име на лекарствения продукт> се използва за лечение на смущения в концентрацията и паметта, които се дължат на дегенерация на мозъчните клетки или на заболявания на кръвоносните съдове на мозъка, които настъпват в старческа възраст (**пациенти на възраст над 65 години**). Активното вещество на <име на лекарствения продукт> е прамирацетам, лекарство, което подобрява паметта и способността за учене.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на лекарствения продукт>

Деца и юноши

~~Не приемайте <име на лекарствения продукт>, ако сте на по-малко от 18 години.~~

3. Как да приемате <име на лекарствения продукт>

~~При възрастни пациенти не е необходимо коригиране на дозата.~~

Вашият лекар може да иска да провери бъбречната Ви функция, особено когато приемате <име на лекарствения продукт> за дългосрочно лечение.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ГРАФИК ЗА ПРИЛАГАНЕ НА РЕШЕНИЕТО

График за прилагане на решението

Вземане на решение от CMDh:	Среща на CMDh през юни 2015 г.
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	8 август 2015 г.
Прилагане на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	7 октомври 2015 г.

PŘÍLOHA I

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY CMDH A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY PODMÍNEK ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI**

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu farmakovigilančního výboru (PRAC) týkající se jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pramiracetamu, byly přijaty následující vědecké závěry:

Při dlouhodobé léčbě seniorů je pravidelná kontrola clearance kreatininu nezbytná z důvodu kontroly, zda se u nich neobjevily známky narušení funkce ledvin a pro zajištění odpovídající minimalizace rizik, protože u starších pacientů s poruchou funkcí ledvin je vylučování pramiracetamu zpomaleno. Texty provázející léčivé přípravky obsahující pramiracetam proto byly doplněny o tyto informace. Navíc, s ohledem na to, že pramiracetam je indikován k léčbě poruch soustředění a paměti v souvislosti s degenerativní nebo vaskulární patologií pouze u starších pacientů, bylo považováno za nezbytné odstranit doporučení o dávkování pro dospělé pacienty. Farmakovigilanční výbor (PRAC) považuje změny textů provázejících léčivé přípravky odůvodněné s ohledem na dostupná vědecká data týkající se pramiracetamu. CMDh souhlasí s vědeckými závěry, které učinil výbor PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se pramiracetamu zastává výbor CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku pramiracetam je příznivý pod podmínkou, že v textech provázejících léčivý přípravek budou provedeny navržené změny. CMDh zastává stanovisko, že rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, které byly zahrnuty do jednotného hodnocení PSUR, by mělo být upraveno. Vzhledem k tomu, že v současnosti jsou v Evropské Unii nově registrovány, nebo se v EU teprve budou registrovat, další léčivé přípravky obsahující pramiracetam, CMDh doporučuje, aby byla i tato rozhodnutí o registraci příslušným způsobem upravena.

PŘÍLOHA II

DODATKY K TEXTŮM PROVÁZEJÍCÍM LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK U NÁRODNĚ REGISTROVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Dodatky, které mají být zahrnuty v příslušných bodech souhrnu údajů o přípravku

Následující text má být upraven následovně (odstraněné části jsou přeškrtnuté, doplněné části jsou podržené a tučným písmem):

Bod 4.2

Dospělí (18 až 65 let):

Doporučená dávka je 600 mg každých 12 hodin.

Celková denní dávka by neměl překročit 1200 mg za den.

Klinicky relevantní účinek se dosahuje do 4-8 týdnů od zahájení léčby.

Senioři (starší 65 let)

Doporučená dávka je 600 mg každých 12 hodin.

Celková denní dávka nemá překročit 1 200 mg za den.

Klinicky relevantního účinku se dosahuje do 4-8 týdnů od zahájení léčby.

Při dlouhodobé léčbě se u starších pacientů vyžaduje pravidelná kontrola clearance kreatininu.

U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace – děti a dospívající (do 18 let):

Použití přípravku <název léčivého přípravku> k léčbě poruch soustředění a paměti v souvislosti s degenerativní nebo vaskulární patologií není u pediatrické populace relevantní.

U dětí a dospívajících nebyly provedeny žádné studie. Používání přípravku se proto u této populace nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

[...]

Změny, které mají být zahrnuty v příslušných bodech příbalové informace

Následující text má být upraven následovně (odstraněné části jsou přeškrtnuté, doplněné části jsou podržené a tučným písmem):

1. Co je přípravek <název léčivého přípravku> a k čemu se používá

Přípravek <název léčivého přípravku> se používá k léčbě poruch soustředění a paměti, které jsou způsobeny degenerací mozkových buněk nebo v důsledku onemocnění cév zásobujících mozek, což se obojí vyskytuje u starších pacientů (**pacienti nad 65 let**). Léčivou látkou přípravku <název léčivého přípravku> je pramiracetam, lék zlepšující funkci paměti a schopnost učení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <název léčivého přípravku> <užívat> <používat>

Děti a dospívající

Nepoužívejte přípravek <název léčivého přípravku>, pokud jste mladší 18 let.

3. Jak se <název léčivého přípravku> <užívá> <používá>

U seniorů není vyžadována žádná úprava dávkování.

Lékař může kontrolovat funkci Vašich ledvin, zejména pokud přípravek <název léčivého přípravku> užíváte dlouhodobě.

PŘÍLOHA III

ČASOVÝ HARMONOGRAM IMPLEMENTACE TOHOTO STANOVISKA

Časový harmonogram implementace dohody

Přijetí dohody CMDh:	Schůze CMDh v červnu 2015
Předání překladu příloh dohody národním kompetentním autoritám:	8. srpna 2015
Implementace dohody členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	7. října 2015

BILAG I

**CMDH (“KOORDINATIONSGRUPPE VEDRØRENDE GENSIDIG ANERKENDELSE OG
DECENTRAL PROCEDURE – LÆGEMIDLER TIL MENNESKER”) - VIDENSKABELIGE
KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC-evalueringsrapporten vedrørende PSUR'er for pramiracetam er de videnskabelige konklusioner følgende:

Regelmæssig evaluering blev anset for nødvendig til langtidsbehandling af ældre mennesker for at identificere tegn på nyreinsufficiens og sikre passende risikominimering, eftersom udskillelsen af pramiracetam er forsinket hos ældre patienter med nyreinsufficiens. Produktinformationen er derfor blevet opdateret til at omfatte denne information.

I betragtning af, at pramiracetam kun er indiceret til behandling af degenerative eller vaskulære patologi-relaterede koncentrations- og hukommelsesforstyrrelser hos ældre patienter blev det desuden anset for nødvendigt at slette doseringsanbefalingerne for voksne patienter, og produktinformationen er blevet opdateret i overensstemmelse hermed.

I lyset af de tilgængelige data vedrørende pramiracetam anser PRAC ændringerne til produktinformationen for at være berettigede.

CMDh er enig i PRACs videnskabelige konklusioner.

Grunde til at anbefale ændringen af betingelserne i markedsføringstilladelsen/tilladelse

På grundlag af de videnskabelige konklusioner for pramiracetam er CHMP af den opfattelse, at forholdet mellem fordele og risici ved det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof pramiracetam, er gunstigt under forudsætning af de foreslåede ændringer af produktinformationen. CHMP anbefaler, at markedsføringstilladelse for produkter, som er omfattet af denne enkelte periodiske opdaterede sikkerhedsindberetning, skal ændres. Eftersom supplerende lægemidler, der indeholder pramiracetam, som aktuelt er tilladt i EU, eller som er genstand for fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CHMP, at sådanne markedstilladelse ændres i overensstemmelse hermed.

Koordinationsgruppens position vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker – til periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger for
EMA/CMDh/401351/2015

BILAG II

ÆNDRINGER TIL PRODUKTINFORMATIONEN FOR NATIONALT GODKENDTE LÆGEMIDLER

Ændringer, der skal medtages i de relevante afsnit i produktresuméet

Den følgende tekst skal rettes, som følger: (slettet tekst gennemstreges, tilføjelser understreges og skrives med fed skrift):

Afsnit 4.2

(Voksne (18 til 65 år):

~~Den anbefalede dosis er 600 mg hver 12. time.~~

~~Den samlede daglige dosis må ikke overstige 1200 mg pr. dag.~~

~~Klinisk relevant effekt opnås i løbet af 4-8 ugers behandling.~~

~~Ældre personer (over 65 år)~~

~~**Den anbefalede dosis er 600 mg hver 12. time.**~~

~~**Den samlede daglige dosis må ikke overstige 1200 mg pr. dag.**~~

~~**Klinisk relevant effekt opnås i løbet af 4-8 ugers behandling.**~~

~~**Der kræves regelmæssig evaluering af kreatininudskillelsen ved langtidsbehandling af ældre personer.**~~

~~Der kræves ingen dosisændring hos ældre patienter.~~

~~**Pædiatrisk population** Børn og unge (under 18 år)~~

~~**Der er ingen relevant brug af <navn på lægemidlet> til den pædiatriske population i behandlingen af degenerative eller vaskulære patologi-relaterede koncentrations- og hukommelsesforstyrrelser.**~~

~~Der er ikke foretaget nogen undersøgelser hos børn og unge. Derfor anbefales bugen af dette produkt ikke til disse populationer~~

Patienter med nyreinsufficiens

[...]

Ændringer, der skal medtages i de relevante afsnit i indlægssedlen

Den følgende tekst skal rettes, som følger: (slettet tekst gennemstreges, tilføjelser understreges og skrives med fed skrift):

1. Hvad <navn på lægemidlet> er, og hvad det bruges til

<Navn på lægemidlet> anvendes til behandling af koncentrations- og hukommelsesforstyrrelser, som skyldes degeneration af hjerneceller eller lidelser i de blodkar, der forsyner hjernen, som begge ~~især~~ forekommer hos ældre personer (**patienter over 65**). Det aktive stof <navn på lægemidlet> er pramiracetam, et lægemiddel, der forbedrer hukommelsesfunktionerne og indlæringsevnen.

2. Det, skal du vide, før du begynder at bruge <navn på lægemidlet>

Børn og unge

Tag ikke <navn på lægemidlet>, hvis du er under 18 år.

3. Sådan tager du <navn på lægemidlet>

~~Der kræves ingen dosisændring hos ældre patienter.~~

~~**Din læge ønsker muligvis at kontrollere din nyreinsufficiens, især når du tager <navn på lægemidlet> til langtidsbehandling.**~~

BILAG III

TIDSTABEL FOR GENNEMFØRELSEN AF DENNE POSITION

Tidstabel for gennemførelsen af aftalen

Vedtagelse af CMDh-aftalen	Juni 2015 CMDh-møde
Fremsendelse til de nationale kompetente myndigheder af oversættelserne af bilagene til aftalen:	8. august 2015
Medlemsstaternes gennemførelse af aftalen (Markedsføringstilladelsens indehavers indsendelse af ændringen)	7. oktober 2015

ANHANG I

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER CMDH UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC bezüglich des PSUR für Pramiracetam wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Die regelmäßige Bestimmung der Kreatinin-Clearance wurde bei der Langzeitbehandlung älterer Patienten für nötig befunden, um Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu identifizieren und eine angemessene Minimierung der Risiken zu gewährleisten, da Pramiracetam bei älteren Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion verzögert ausgeschieden wird. Die Produktinformationen wurden daher aktualisiert, um diese Information hinzuzufügen.

In Anbetracht der Tatsache, dass Pramiracetam ausschließlich bei älteren Patienten für die Behandlung von mit degenerativen oder vaskulären Erkrankungen verbundenen Konzentrations- und Gedächtnisstörungen angezeigt ist, wurde es außerdem für nötig befunden, die Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten zu streichen. Die Produktinformationen wurden entsprechend aktualisiert.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Pramiracetam war der PRAC der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen angezeigt seien.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC bei.

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

Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pramiracetam ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Pramiracetam vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist. Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der im Umfang dieser einmaligen PSUR-Beurteilung enthaltenen Arzneimittel zu ändern sind. Bezüglich weiterer Arzneimittel mit Pramiracetam, die derzeit in der EU zugelassen sind oder zukünftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, deren Genehmigungen für das Inverkehrbringen ebenfalls entsprechend zu ändern.

ANHANG II
ÄNDERUNGEN DER PRODUKTINFORMATIONEN NATIONAL ZUGELASSENER
ARZNEIMITTEL

In die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einzufügende Änderungen

Der untenstehende Text sollte wie folgt überarbeitet werden (gelöschter Text ist durchgestrichen, neuer Text ist unterstrichen und fett gedruckt):

Abschnitt 4.2

~~Erwachsene (18 bis 65 Jahre):~~

~~Die empfohlene Dosis ist 600 mg alle 12 Stunden.~~

~~Die Tageshöchstdosis sollte 1200 mg pro Tag nicht überschreiten.~~

~~Eine klinisch relevante Wirkung wird innerhalb von 4-8 Behandlungswochen erzielt.~~

~~Ältere Patienten (über 65 Jahre):~~

Die empfohlene Dosis ist 600 mg alle 12 Stunden.

Die Tageshöchstdosis sollte 1200 mg pro Tag nicht überschreiten.

Eine klinisch relevante Wirkung wird innerhalb von 4-8 Behandlungswochen erzielt.

Bei der Langzeitbehandlung älterer Patienten ist die regelmäßige Bestimmung der Kreatinin-Clearance erforderlich.

~~Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.~~

~~**Kinder und Jugendliche** Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren):~~

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit degenerativen oder vaskulären Erkrankungen und daraus resultierenden Konzentrations- und Gedächtnisstörungen gibt es bei < Name des Arzneimittels > keinen relevanten Nutzen.

~~Es wurden keine Studien mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die Anwendung dieses Produkts bei dieser Population wird daher nicht empfohlen.~~

Patienten mit Niereninsuffizienz

[...]

In die relevanten Abschnitte der Gebrauchsinformation einzufügende Änderungen

Der untenstehende Text sollte wie folgt überarbeitet werden (gelöschter Text ist durchgestrichen, neuer Text ist unterstrichen und fett gedruckt):

1. Was ist < Name des Arzneimittels > und wofür wird es angewendet?

< Name des Arzneimittels > wird zur Behandlung von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen angewendet, die auf den Verfall von Gehirnzellen oder Erkrankungen der das Gehirn versorgenden Blutgefäße zurückgehen, welche beide ~~besonders~~ bei älteren Patienten (**über 65 Jahre**) auftreten. Der Wirkstoff von < Name des Arzneimittels > ist Pramiracetam, ein Arzneistoff, der die Gedächtnisfunktionen und die Lernfähigkeit verbessert.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von < Name des Arzneimittels > beachten?

Kinder und Jugendliche

~~Nehmen Sie < Name des Arzneimittels > nicht ein, wenn Sie unter 10 Jahre alt sind.~~

3. Wie ist < Name des Arzneimittels > einzunehmen?

~~Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.~~

Ihr Arzt wird eventuell Ihre Nierenfunktion überprüfen wollen, besonders wenn Sie < Name des Arzneimittels > zur Langzeitbehandlung einnehmen.

ANHANG III

ZEITPLAN FÜR DIE UMSETZUNG DIESER STELLUNGNAHME

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CDMh:	Sitzung der CDMh im Juni 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge dieser Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	8. August 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichen der Änderungen durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. Oktober 2015

I LISA

**EUROOPA RAVIAMETITE KOORDINEERIMISGRUPI TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA
MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimite riskihindamise komitee hindamisaruannet pramiratsetaami perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Kuna eakatel neerukahjustusega patsientidel eraldub pramiratsetaam aeglasemalt, on neerukahjustuste ilmingute väljaselgitamiseks ja riski küllaldaseks vähendamiseks eakate pikaajalises ravis vajalik kreatiniini kliirensi regulaarne hindamine. . See info on lisatud ravimiteabesse.

Lisaks, võttes arvesse, et pramiratsetaam on näidustatud degeneratiivsete või vaskulaarsete haigustega seotud keskendumis- ja mäluhäirete raviks ainult eakatel patsientidel, tuleb kustutada täiskasvanute annustamissoovitused ning ravimiteavet vastavalt muuta.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid pramiratsetaami kohta, leidis ravimite riskihindamise komitee, et muudatused ravimiteabes on õigustatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimite riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Pramiratsetaami kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena pariratsetaami sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et käesoleva perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele pramiratsetaami sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubade tingimustes.

II LISA

MUUDATUSED LIKMESRIIKIDES MÜÜGILUBA OMAVATE RAVIMITE RAVIMITEABES

Ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes tehtavad muudatused

Järgnev tekst tuleks läbi vaadata järgmiselt (kustutatud kohad läbikriipsutatult, täiendused allakriipsutatult ja poolpaksu kirjana):

Lõik 4.2

~~Täiskasvanud (18–kuni 65-aastased):~~

~~Soovituslik annus on 600 mg iga 12 tunni järel.~~

~~Päevane annus ei tohiks ületada 1200 mg päevas.~~

~~Kliiniliselt oluline toime saavutatakse 4–8 ravinädala jooksul.~~

~~Eakad (üle 65-aastased)~~

Soovituslik annus on 600 mg iga 12 tunni järel.

Päevane annus ei tohiks ületada 1200 mg.

Kliiniliselt oluline toime saavutatakse 4–8 ravinädala jooksul.

Eakate pikaajalise ravi korral on vajalik regulaarne kreatiini kliirensi hindamine.

~~Eakate annuseid ei ole tarvis korrigeerida.~~

Pediaatriline populatsioon kuuluvad lapsed ja noorukid (alla 18-aastavanused):

<ravimi nimetus> kasutamine selles populatsioonis ei ole asjakohane.

~~Laste ja noorukite kohta ei ole uuringuid tehtud. Seetõttu ei ole toote kasutamine nende puhul soovitatav.~~

Neerupuudulikkusega patsiendid

[...]

Pakendi infolehe asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused

Järgnev tekst tuleks läbi vaadata järgmiselt (kustutatud kohad läbikriipsutatult, täiendused allakriipsutatult ja poolpaksu kirjana):

1. Mis ravim on <ravimi nimi> ja milleks seda kasutatakse?

<Ravimi nimi> kasutatakse ajurakkude degenererumisest või ajuverevarustusega seotud veresoonte haigustest tingitud keskendumis- ja mäluhäirete, mis esinevad peamiselt eakatel (**üle 65-aastastel patsientidel**), raviks. <Ravimi nimi> toimeaine on pramiratsetaam, aine, mis parandab mälu funktsioone ja õppimisvõimet.

2. Mida on vaja teada enne <ravimi nimi> võtmist?

Lapsed ja noorukid

~~Ärge võtke <ravimi nimi>, kui olete alla 18-aasta vana.~~

3. Kuidas <ravimi nimi> võtta?

~~Eakate annuseid ei ole tarvis korrigeerida.~~

Teie arst võib soovida kontrollida Teie neerude funktsioneerimist, eriti kui võtate <ravimi nimi> pikaajalise ravina.

III LISA

SEISUKOHA RAKENDAMISE AJAGRAAFIK

Kokkuleppe rakendamise ajagraafik

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Kooskõlastusrühma 2015. aasta juuni koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	8. august 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	7. oktoober 2015

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΜΔΗ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΟΡΩΝ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

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

Ο τακτικός προσδιορισμός της τιμής κάθαρσης της κρεατινίνης θεωρήθηκε απαραίτητος στην μακροχρόνια θεραπεία ηλικιωμένων με σκοπό την ανίχνευση συμπτωμάτων νεφρικής ανεπάρκειας και την εξασφάλιση επαρκούς ελαχιστοποίησης του κινδύνου, επειδή η απέκκριση της πραμιρακετάμης, σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, γίνεται με καθυστέρηση. Γι' αυτό το λόγο οι πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν ενημερώθηκαν ώστε να συμπεριληφθεί αυτή η πληροφορία.

Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη ότι η χρήση της πραμιρακετάμης ενδείκνυται στη θεραπεία, προβλημάτων συγκέντρωσης και διαταραχών μνήμης εκφυλιστικής ή αγγειακής παθολογίας, μόνο σε ηλικιωμένους ασθενείς, θεωρήθηκε αναγκαία η διαγραφή της συνιστώμενης δοσολογίας σε ενήλικες ασθενείς και ως εκ τούτου οι πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν ενημερώθηκαν ανάλογα.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την πραμιρακετάμη, η PRAC έκρινε ότι δικαιολογείται η αλλαγή των πληροφοριών του προϊόντος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα σχετικά με την πραμιρακετάμη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία πραμιρακετάμη, είναι θετική υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της συγκεκριμένης αξιολόγησης (PSUR), πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που περιέχουν πραμιρακετάμη, και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή βρίσκονται σε διαδικασία μελλοντικής αδειοδότησης για τη διάθεσή τους στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΤΩΝ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΣΕ
ΕΘΝΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

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

Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής (το κείμενο που καταργείται είναι διαγεγραμμένο, το κείμενο που προστίθεται είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες):

Παράγραφος 4.2

Ενήλικες (από 18 μέχρι 65 ετών):

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg κάθε 12 ώρες.

Η ολική ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 1200 mg ανά ημέρα.

Το σχετικό κλινικό αποτέλεσμα παρατηρείται μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg κάθε 12 ώρες.

Η ολική ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 1200 mg ανά ημέρα.

Το σχετικό κλινικό αποτέλεσμα παρατηρείται μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής.

Στη μακροχρόνια θεραπεία ηλικιωμένων, απαιτείται τακτικός έλεγχος της τιμής κάθαρσης της κρεατινίνης.

Αλλαγή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν είναι απαραίτητη.

Παιδιατρικός πληθυσμός Παιδιά και έφηβοι (κάτω των 18 ετών)

Δεν προκύπτει καμιά συγκεκριμένη χρήση του <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> στον παιδιατρικό πληθυσμό κατά τη θεραπευτική αγωγή προβλημάτων συγκέντρωσης και διαταραχών μνήμης εκφυλιστικής ή αγγειακής παθολογίας.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες πάνω στα παιδιά και τους έφηβους. Γι' αυτό το λόγο δεν συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε αυτή την κατηγορία πληθυσμού.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

[...]

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

Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής (το κείμενο που καταργείται είναι διαγεγραμμένο, το κείμενο που προστίθεται είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες):

1. Τι είναι το <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται

Το <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση προβλημάτων συγκέντρωσης και διαταραχών μνήμης που οφείλονται στον εκφυλισμό εγκεφαλικών κυττάρων ή σε παθολογίες των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο, δύο περιπτώσεις που παρουσιάζονται ειδικά στα ηλικιωμένα άτομα (**ασθενείς άνω των 65 ετών**). Η δραστική ουσία του <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> είναι ηπραμρακετάμη, μια ουσία που ενισχύει τη λειτουργία της μνήμης και την ικανότητα μάθησης .

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος>

Παιδιά και έφηβοι

Αποφύγετε τη λήψη του <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> αν είστε κάτω των 18 ετών.

3. Πως να πάρετε το <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος>

Αλλαγή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν είναι απαραίτητη.

Ο θεράπων ιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να ελέγξει την νεφρική σας λειτουργία, ιδιαίτερα αν παίρνετε το <ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> σε μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας του CMDh:	Συνάντηση της CMDh τον Ιούνιο 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές	8 Αυγούστου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Οκτωβρίου 2015

ANEXO I

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS DEL CMDH 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 pramiracetam, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se consideró necesaria la evaluación periódica del aclaramiento de creatinina en tratamientos de larga duración en pacientes de edad avanzada, con la finalidad de identificar indicios de insuficiencia renal y garantizar la necesaria disminución de los riesgos, ya que la excreción de pramiracetam está retardada en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal. Por consiguiente, la información del producto ha sido actualizada incluyendo esta información.

Además, considerando que pramiracetam está indicado en el tratamiento de trastornos de concentración y de memoria relacionados con patologías degenerativas o vasculares que afectan solo a pacientes de edad avanzada, se consideró necesario suprimir las indicaciones con respecto a las dosis en pacientes de edad avanzada y la información sobre el producto ha sido actualizada en este sentido.

Por tanto, a la vista de los datos disponibles sobre pramiracetam, el PRAC consideró que las modificaciones en la información del producto estaban justificadas.

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 sobre pramiracetam, el CMDh opina que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo pramiracetam 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 pramiracetam 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 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

Los siguientes textos deben ser modificados como se indica (el texto a suprimir está tachado, el texto a añadir está subrayado y en negrita):

Sección 4.2

~~Adultos (entre 18 y 65 años de edad):~~

~~Dosis recomendada: 600 mg cada 12 horas.~~

~~La dosis diaria total no debe superar los 1200 mg.~~

~~Los efectos clínicos relevantes se manifiestan al cabo de 4–8 semanas de tratamiento.~~

~~Ancianos (más de 65 años de edad)~~

Dosis recomendada: 600 mg cada 12 horas.

La dosis diaria total no debe superar los 1200 mg al día.

Los efectos clínicos relevantes se manifiestan al cabo de 4-8 semanas de tratamiento.

Para tratamientos de larga duración en pacientes de edad avanzada, es necesaria una evaluación regular del aclaramiento de creatinina.

~~No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.~~

Población pediátrica ~~Niños y adolescentes (menos de 18 años de edad):~~

El uso de <nombre del medicamento> en la población pediátrica para el tratamiento de trastornos de la concentración y la memoria relacionados con patologías degenerativas o vasculares no es relevante.

~~No se han realizado estudios en niños y adolescentes; por consiguiente, no se aconseja el empleo de este producto en pacientes pediátricos.~~

Pacientes con insuficiencia renal

[...]

Modificaciones a incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Los siguientes textos deben ser revisados como se indica (el texto a suprimir está tachado, el texto a añadir está subrayado y en negrita):

1. Qué es <nombre del medicamento> y para qué se utiliza

<Nombre del medicamento> se utiliza en el tratamiento de trastornos de la concentración y la memoria causados por la degeneración de las células cerebrales o por enfermedades de los vasos sanguíneos que alimentan el cerebro; ambas causas se presentan ~~especialmente~~ **especialmente** en pacientes de edad avanzada (**mayores de 65 años**). El principio activo es pramiracetam, una sustancia que mejora las funciones de la memoria y la capacidad de aprendizaje.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del medicamento>

Niños y adolescentes

~~Si tiene menos de 18 años de edad, no debe asumir <nombre del medicamento>.~~

3. Cómo tomar <nombre del medicamento>

~~No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.~~

El médico puede pedirle un control de la función renal, especialmente si está tomando <nombre del medicamento> en un tratamiento de larga duración.

ANEXO III

CALENDARIO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE ESTE DICTAMEN

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de junio de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	8 de agosto de 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7 de octubre de 2015

LIITE I

**CMDH:N TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA
MYNTILUVAN EHTOJEN MUUTOSPERUSTEET**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) arviointiraportin pramirasetaamin määräaikaista turvallisuuskatsauksista, tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Kreatiniinipuhdistuman säännöllistä tarkkailua pidetään tarpeellisena iäkkäiden potilaiden pitkäaikaisessa hoidossa munuaisten vajaatoiminnan oireiden tunnistamiseksi ja riskin minimoimiseksi asianmukaisesti, koska munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä iäkkäillä potilailla pramirasetaamin poistuminen on hidastunutta. Siksi tuotetiedot on päivitetty ja niihin on lisätty tämä tieto.

Ottaen myös huomioon, että pramirasetaami soveltuu degeneratiivisten tai verisuonitauteihin liittyvien keskittymis- ja muistihäiriöiden hoitoon vain iäkkäillä potilailla, pidetään tarpeellisena poistaa aikuispotilaiden annostussuosituksiset ja tuotetiedot on päivitetty vastaavasti.

Siksi PRAC, pitäen silmällä pramirasetaamista saatavilla olevia tietoja, on todennut tuotetietojen muuttamisen olevan perusteltua.

CMDh hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) tieteelliset johtopäätökset.

Perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Pramirasetaamia koskevien tieteellisten johtopäätösten perusteella CMDh katsoo, että pramirasetaamia vaikuttavana aineena sisältävän lääkevalmisteen (-valmisteiden) hyöty-riskisuhde on suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

CMDh katsoo, että tämän säännöllisten turvallisuuskatsausten kerta-arvioinnin piiriin kuuluvien tuotteiden myyntilupia on muutettava. Mikäli uusille pramirasetaamia sisältäville lääkevalmisteille myönnetään myyntilupa EU:n alueella tai niille haetaan myyntilupaa EU:n alueella, CMDh suosittelee näiden myyntilupien muuttamista vastaavalla tavalla.

LIITE II

**MUUTOKSET KANSALLISESTI HYVÄKSYTTYJEN LÄÄKKEIDEN
TUOTETIETOIHIN**

Muutokset jotka tulee sisällyttää valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin

Seuraava teksti tulee korjata seuraavalla tavalla (poistetut osat ylivuivattu, lisäykset alleviivattu ja lihavoitu):

Osa 4.2

~~Aikuiset (18–65 vuotta):~~

~~Suosittelun annos on 600 mg 12 tunnin välein.~~

~~Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 1200 mg.~~

~~Kliinisesti merkittävä vaikutus saavutetaan 4–8 viikon hoidon jälkeen.~~

~~Iäkkäät potilaat (yli 65 vuotta)~~

~~**Suosittelun annos on 600 mg 12 tunnin välein.**~~

~~**Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 1200 mg.**~~

~~**Kliinisesti merkittävä vaikutus saavutetaan 4–8 viikon hoidon jälkeen.**~~

~~**Iäkkäiden potilaiden pitkäaikainen hoito vaatii säännöllistä kreatiniinipuhdistuman arviointia.**~~

~~Annostuksen mukauttamista iäkkäille potilaille ei vaadita.~~

~~**Pediatriiset potilaat** Laps~~et~~ ja nuoret (alle 18 vuotta):~~

~~**Ei ole asianmukaista käyttää <lääkevalmisteen nimi>-valmistetta lapsille degeneratiivisten tai verisuonitauteihin liittyvien keskittymis- ja muistihäiriöiden hoitoon.**~~

~~Lapsista ja nuorista ei ole tehty tutkimuksia. Siksi tuotteen käyttäminen heille ei ole suositeltavaa.~~

~~**Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat**~~

~~[...]~~

Muutokset jotka tulee sisällyttää pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin

Seuraava teksti tulee korjata seuraavalla tavalla (poistetut osat ylivuivattu, lisäykset alleviivattu ja lihavoitu):

1. Mitä <lääkevalmisteen nimi> on ja mihin sitä käytetään

<lääkevalmisteen nimi>-valmistetta käytetään keskittymis- ja muistihäiriöiden hoitoon, jotka johtuvat aivosolujen rappeutumisesta tai aivoverisuonitaudeista. Molemmantyyppisiä häiriöitä ilmenee erityisesti iäkkäillä henkilöillä (**yli 65-vuotiaat potilaat**). Vaikuttava aine valmisteessa <lääkevalmisteen nimi> on pramirasetami, lääke joka parantaa muistia ja oppimiskykyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tuotetta <lääkevalmisteen nimi>

~~**Laps~~et~~ ja nuoret**~~

~~Älä käytä valmistetta <lääkevalmisteen nimi>, jos olet alle 18-vuotias.~~

3. Miten <lääkevalmisteen nimi>-valmistetta käytetään

~~Annostuksen mukauttamista iäkkäille potilaille ei vaadita.~~

~~**Lääkärisi ehkä haluaa tarkistaa munuaistes~~i~~ toiminnan, erityisesti jos käytät <lääkevalmisteen nimi>-valmistetta pitkäaikaiseen hoitoon.**~~

LIITE III

PÄÄTÖKSEN TOIMEENPANOAIKATAULU

Sopimuksen toimeenpanoaikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten lähettäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	8.8.2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenmaissa (muutoksen toimittaminen myyntiluvan haltijoiden toimesta):	7.10.2015

ANNEXE I

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES DU CMDH ET FONDEMENTS POUR LA VARIATION
DES CONDITIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE**

Conclusions scientifiques

En prenant compte le Rapport d'Evaluation du PRAC sur le PSUR pour le pramiracétam, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

L'évaluation régulière de la clairance de la créatinine a été considérée nécessaire pour le traitement à long terme chez les personnes âgées afin d'identifier les signes d'insuffisance rénale et d'assurer une minimisation adaptée des risques, étant donné que chez les personnes âgées avec insuffisance rénale l'excrétion du pramiracétam est différée. L'information sur le produit a donc du être mise à jour pour inclure cette information.

De plus, en considérant que le pramiracétam est indiqué dans le traitement de pathologies dégénératives ou vasculaires liées à des troubles de la concentration et de la mémoire uniquement chez les patients plus âgés, la suppression des recommandations de dosage concernant les patients adultes a été considérée nécessaire et l'information sur le produit a donc été mise à jour conformément.

Donc, compte tenu des données disponibles sur le pramiracétam, le PRAC a considéré que les modifications à l'information sur le produit étaient justifiées.

Le CMDh est d'accord avec les conclusions scientifiques faites par le PRAC.

Fondements recommandant la variation des conditions de l'/les autorisation/s de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques pour le pramiracétam, le CMDh est de l'avis que le rapport risques/bénéfices du/des médicament(s) contenant la substance active pramiracétam est positivement sujet aux modifications proposées à l'information sur le produit.

Le CMDh a décidé que les autorisations de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette évaluation simple du PSUR doivent être modifiées. Si d'autres médicaments contenant du pramiracétam sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont l'objets de procédures de future autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

ANNEXE II

**MODIFICATIONS DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT DES MEDICAMENTS
AUTORISES AU NIVEAU NATIONAL**

Modifications à inclure dans les sections concernées du Résumé des Caractéristiques du Produit

Le texte suivant doit être revu comme suit (suppressions en caractères barrés, ajouts soulignés et en gras):

Section 4.2

~~Adultes (de 18 à 65 ans):~~

~~La dose recommandée est de 600 mg toutes les 12 heures.~~

~~La dose journalière totale ne doit pas dépasser 1200 mg par jour.~~

~~Un effet clinique notable est obtenu dans les 4 à 8 semaines de traitement.~~

~~Personnes âgées (plus de 65 ans)~~

La dose recommandée est de 600 mg toutes les 12 heures.

La dose journalière totale ne doit pas dépasser 1200 mg par jour.

Un effet clinique notable est obtenu dans les 4 à 8 semaines de traitement.

En cas de traitement à long terme chez la personne âgée, il faut effectuer une évaluation régulière de la clairance de la créatinine.

~~Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients âgés.~~

Population pédiatrique Enfants et Adolescents (moins de 18 ans):

L'utilisation du <nom du médicament> n'est pas pertinente dans la population pédiatrique pour le traitement de pathologies dégénératives ou vasculaires liées à des troubles de la concentration et de la mémoire.

~~Aucune étude n'a été menée chez les enfants et adolescents. L'utilisation du produit dans ces populations n'est donc pas recommandée.~~

Patients avec insuffisance rénale

[...]

Modifications à inclure dans les sections concernées de la notice du produit

Le texte suivant doit être revu comme suit (suppressions en caractères barrés, ajouts soulignés et en gras):

1. Qu'est-ce que le <nom du médicament> et pourquoi est-il utilisé

Le <Nom du médicament> est utilisé pour traiter les troubles de la concentration et de la mémoire qui sont dus à la dégénération des cellules du cerveau ou dus à des maladies des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau, qui apparaissent ~~plus spécialement~~ chez les personnes âgées (**patients de plus de 65 ans**). La substance active du <nom du médicament> est le pramiracétam, une substance qui améliore les fonctions de mémoire et les capacités d'apprentissage.

2. Que devez-vous savoir avant de prendre le <nom du médicament>

Enfants et adolescents

~~Ne pas prendre le <nom du médicament> si vous avez moins de 18 ans.~~

3. Comment prendre le <nom du médicament>

~~Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients plus âgés.~~

Votre médecin pourra demander de vérifier votre fonction rénale, particulièrement si vous prenez le <nom du médicament> pour un traitement à long terme.

ANNEXE III

PROGRAMME POUR LA MISE EN ŒUVRE DE CETTE DECISION

Programme pour la mise en œuvre de la décision

Adoption de l'accord CMDh:	Réunion CMDh de juin 2015
Transmission aux Autorités Nationales Compétentes des traductions des annexes de l'accord:	8 Août 2015
Mise en œuvre de l'accord par les Etats Membres (soumission de la variation par le titulaire de l'autorisation à la mise sur le marché):	7 Octobre 2015

DODATAK I

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI CMDH-A 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 pramiracetam, znanstveni zaključci su sljedeći:

Redovita procjena klirensa kreatinina se smatra potrebnom u dugotrajnom liječenju kod starijih osoba kako bi se utvrdili znakovi oštećenja bubrega i osigurala odgovarajuća minimizacija rizika, budući da je u starijih bolesnika s oštećenjem bubrega izlučivanje pramiracetama odgođeno. Stoga, informacije o lijeku su bile ažurirane kako bi se uključile te informacije.

Pored toga, s obzirom na to da je pramiracetam indiciran za liječenje poremećaja koncentracije i pamćenja povezanih s degenerativnom ili vaskularnom patologijom isključivo kod starijih bolesnika, ocijenjeno je da je nužno brisanje preporuka za doziranje u odraslih bolesnika, a informacije o lijeku su sukladno tome ažurirane.

Stoga, na temelju raspoloživih podataka o pramiracetamu, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku 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 pramiracetam, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijek/lijekova koji sadrži/sadrže djelatnu tvar pramiracetam 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 pramiracetam.

DODATAK II

IZMJENE INFORMACIJA O LIJEKU NACIONALNO ODOBRENIH LIJEKOVA

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

Tekst koji slijedi potrebno je revidirati na sljedeći način (dijelovi teksta predviđeni za brisanje su precrtani, a novi je tekst označen podebljanim slovima i podcrtan):

Dio 4.2

~~Odrasle osobe (u dobi od 18 do 65 godina):~~

~~Preporučena doza iznosi 600 mg svakih 12 sati.~~

~~Ukupna dnevna doza ne smije premašiti 1200 mg na dan.~~

~~Klinički značajan učinak se postiže u vremenu od 4-8 tjedana liječenja.~~

~~Starije osobe (preko 65 godina)~~

Preporučena doza iznosi 600 mg svakih 12 sati.

Ukupna dnevna doza ne smije premašiti 1200 mg na dan.

Klinički značajan učinak se postiže unutar 4-8 tjedana liječenja.

Za dugotrajno liječenje kod starijih osoba, potrebna je redovita procjena klirensa kreatinina.

~~Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.~~

Pedijatrijska populacija Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina):

Nema relevante primjene <ime lijeka> u pedijatrijskoj populaciji u liječenju poremećaja koncentracije i pamćenja povezanih s degenerativnom ili vaskularnom patologijom.

~~Nisu provedena ispitivanja na djeci i adolescentima. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka u tim populacijama bolesnika~~

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

[...]

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

Tekst koji slijedi potrebno je revidirati na sljedeći način (dijelovi teksta predviđeni za brisanje su precrtani, a novi je tekst označen podebljanim slovima i podcrtan):

1. Što je <ime lijeka> i za što se koristi

<Ime lijeka> se koristi u liječenju smetnji koncentracije i pamćenja koje se javljaju uslijed degeneracije moždanih stanica ili bolesti krvnih žila koje opskrbljuju mozak, ~~osobito~~ u starijih osoba (**bolesnici stariji od 65 godina**). Djelatna tvar <ime lijeka> je pramiracetam, lijek koji pospješuje funkcije pamćenja i sposobnosti učenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <ime lijeka>

Djeca i adolescent

~~Ne uzimati <ime lijeka> ako ste mlađi od 18 godina.~~

3. Kako uzimati <ime lijeka>

~~Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.~~

Moguće je da će Vam liječnik htjeti provjeriti bubrežnu funkciju, osobito kada uzimate <ime lijeka> za dugotrajno liječenje.

DODATAK III
RASPORED PROVEDBE MIŠLJENJA

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u lipnju 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. kolovoza 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	7. listopada 2015.

I. MELLÉKLET

A CMDH TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEI ÉS INDOKLÁSAI A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEINEK MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

Tudományos következtetések

A PRAC értékelő jelentését figyelembe véve a pramiracetam időszakos gyógyszer-biztonságossági jelentéseivel (PSUR) kapcsolatban, az alábbi tudományos következtetések születtek:

Az idősök hosszú távú kezelése során rendszeresen ki kell értékelni a kreatininclearance-t a vesekárosodásra utaló jelek felismerése és a megfelelő kockázatminimalizálás érdekében, mivel a károsodott veseműködésű idős betegeknél késik a pramiracetam kiválasztása. A terméktájékoztató ezért ezzel az információval módosult.

Továbbá, figyelembe véve a pramiracetam javallatát a degeneratív vagy érrendszeri eredetű figyelem- és memóriazavarok kezelésében az idősebb betegeknél, törölni kell a javasolt adagolást az idős betegek esetében. A terméktájékoztató ennek megfelelően módosult.

A PRAC a pramiracetammal kapcsolatban rendelkezésre álló adatok birtokában indokoltnak ítélte a módosításokat a terméktájékoztatóban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételei módosítási javaslatának indoklása

A pramiracetammal kapcsolatos tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a terméktájékoztató javasolt módosításai kedvezően befolyásolják a pramiracetam hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat viszonyát.

A CMDh álláspontja szerint módosítani szükséges azon készítmények forgalombahozatali engedélyét, amelyekre a tárgyalt időszakos gyógyszer-biztonságossági jelentés kiterjed. Azon pramiracetamtartalmú gyógyszerek esetében, amelyek az EU-ban jelenleg forgalombahozatali engedéllyel rendelkeznek vagy a jövőben engedélyezési eljárás alá kerülnek, a CMDh a forgalombahozatali engedély megfelelő módosítását javasolja.

II. MELLÉKLET

A NEMZETI SZINTEN ENGEDÉLYEZETT GYÓGYSZEREK TERMÉKTÁJÉKOZTATÓJÁNAK MÓDOSÍTÁSA

Az alkalmazási előírás megfelelő pontjaiban érvényesítendő módosítások

Az alábbi szöveget a következőképpen kell módosítani (az áthúzás törlést, a félkövér aláhúzott szedés beszúrást jelent):

4.2 pont

~~Felnőttek (18–65 év között):~~

~~A készítmény ajánlott adagja 12 óránként 600 mg.~~

~~A teljes napi adag nem haladhatja meg az 1200 mg-ot.~~

~~Klinikailag releváns hatás a kezelés 4–8. hetében várható.~~

~~Idősek (65 év felett)~~

A készítmény ajánlott adagja 12 óránként 600 mg.

A teljes napi adag nem haladhatja meg az 1200 mg-ot.

Klinikailag releváns hatás a kezelés 4–8. hetében várható.

Idősek hosszú távú kezelése esetén rendszeresen ki kell értékelni a kreatininclearance-t.

~~Idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.~~

Gyermekekori populáció – gyermekek és serdülők (18 év alatt):

A(z) <gyógyszer neve>-nek gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása a degeneratív vagy érrendszeri eredetű figyelem- és memóriazavar kezelésében.

~~Gyermekek és serdülők körében nem végeztek vizsgálatokat. A készítmény alkalmazása ezért ebben a populációban nem javasolt.~~

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

[...]

A betegtájékoztató megfelelő pontjaiban érvényesítendő módosítások

Az alábbi szöveget a következőképpen kell módosítani (az áthúzás törlést, a félkövér aláhúzott szedés beszúrást jelent):

1. Milyen típusú gyógyszer a <gyógyszer neve> és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A <gyógyszer neve> az agysejtek degenerációja vagy az agyat ellátó véredények betegségei okozta figyelem- és memóriazavarok kezelésére szolgál, amelyek főként az időseknél **(65 év feletti betegeknel)** fordulnak elő. A <gyógyszer neve> hatóanyaga a memória működését és a tanulási képességeket javító pramiracetam.

2. Tudnivalók a <gyógyszer neve> szedése előtt

Gyermekek és serdülők

~~Ne vegyen be <gyógyszer neve> t, ha még nem töltötte be a 18. életévét.~~

3. Hogyan kell szedni a <gyógyszer neve>-t?

~~Idős betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.~~

Kezelőorvosa megvizsgálhatja a veseműködését, különösen ha Ön hosszú távú kezelésként szed <gyógyszer neve>-t.

III. MELLÉKLET

AZ ÁLLÁSFOGLALÁS VÉGREHAJTÁSÁNAK MENETRENDJE

A megállapodás végrehajtásának menetrendje

A CMDh állásfoglalásának elfogadása:	2015. júniusi CMDh-ülés
Az állásfoglalás mellékletei fordításának eljuttatása az illetékes nemzeti hatóságokhoz:	2015. augusztus 8.
Az állásfoglalás tagállamok általi végrehajtása (a forgalombahozatali engedély jogosultja elküldi a módosítást):	2015. október 7.

VIÐAUKI I

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR CMDH OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

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

Reglulegt mat á kreatínínúthreinsun var talið nauðsynlegt fyrir langtímameðferð aldraðra til að hafa eftirlit með vísbendingum um skerta nýrnastarfsemi og tryggja viðunandi lágmörkun áhættu, vegna þess að hjá öldruðum með skerta nýrnastarfsemi seinkar útskilnaði á pramiracetam. Því hafa lyfjaupplýsingarnar verið uppfærðar til að bæta þessum upplýsingum við.

Í ljósi þess að pramiracetam er aðeins ætlað til meðferðar við einbeitingar- og minnstruflunum sem tengjast hrörnunar- og æðasjúkdómum hjá öldruðum sjúklingum var auk þess talið nauðsynlegt að fella á brott skammtaráðleggingar um fullorðna sjúklinga. Lyfjaupplýsingarnar hafa verið uppfærðar í samræmi við það.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um pramiracetam taldi PRAC því ástæðu vera til breytinga á lyfjaupplýsingunum.

CMDh er sammála vísindalegri niðurstöðu PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir pramiracetam telur CMDh að jafnvægið milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur virka innihaldsefnið pramiracetam, sé hagstætt að því gefnu að tillögurnar um breytingar á lyfjaupplýsingunum séu framkvæmdar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum þeirra lyfja sem falla undir þetta tiltekna PSUR-mat. Að því marki sem önnur lyf sem innihalda pramiracetam eru nú leyfð í ESB eða lúta leyfisferlum í framtíðinni í ESB mælir CMDh með því að slíkum markaðsleyfum sé breytt þessu til samræmis.

VIÐAUKI II

BREYTINGAR Á LYFJAUPPLÝSINGUM UM LANDSKRÁÐ LYF

Breytingar í viðkomandi köflum samantektar á eiginleikum lyfs

Gera skal breytingar á eftirfarandi texta sem hér segir (texti sem á að eyða út yfirstrikaður, nýr texti undirstrikaður og feitletraður):

Kafla 4.2

~~Fullorðnir (18 til 65 ára):~~

~~Ráðlagður skammtur er 600 mg á 12 klst. fresti.~~

~~Heildardagskammtur skal ekki vera stærri en 1200 mg.~~

~~Klínískt mikilvæg verkun næst innan 4-8 vikna í meðferð.~~

~~Aldraðir (eldri en 65 ára)~~

Ráðlagður skammtur er 600 mg á 12 klst. fresti.

Heildardagskammtur skal ekki vera stærri en 1200 mg.

Klínískt mikilvæg verkun næst innan 4-8 vikna í meðferð.

Í langtímameðferð aldraðra skal meta kreatínínúthreinsun reglulega.

~~Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.~~

~~Börn~~Börn og unglingar (undir 18 árum):

Notkun <heiti lyfs> á ekki við hjá börnum til meðferðar á einbeitingar- og minnistrufunum sem tengjast hrörnunar- og æðasjúkdómum.

~~Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir hjá börnum og unglिंगum. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá þessum hópum.~~

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

[...]

Breytingar í viðkomandi köflum fylgiseðils

Gera skal breytingar á eftirfarandi texta sem hér segir (texti sem á að eyða út yfirstrikaður, nýr texti undirstrikaður og feitletraður):

1. Upplýsingar um <heiti lyfs> og við hverju það er notað

<Heiti lyfs> er notað til að meðhöndla einbeitingar- og minnistrufanir vegna hrörnunar heilafrumna eða vegna sjúkdóma í æðum sem sjá heilanum fyrir blóði, en hvort tveggja á sér ~~einkum~~ stað hjá öldruðum **(sjúklingum eldri en 65 ára)**. Virkt innihaldsefni <heiti lyfs> er pramiracetam, sem er lyf sem bætir minni og getu til að læra.

2. Áður en byrjað er að nota <heiti lyfs>

~~Börn og unglingar~~

~~Ekki nota lyfið <heiti lyfs> ef þú ert yngri en 18 ára.~~

3. Hvernig nota á <heiti lyfs>

~~Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.~~

Læknirinn mun ef til vill kanna nýrnastarfsemi þína, einkum þegar <heiti lyfs> er notað í langtímameðferð.

VIÐAUKI III

TÍMAÁÆTLUN FYRIR FRAMKVÆMD Á AFSTÖÐUNNI

Tímaáætlun fyrir framkvæmd á samkomulaginu

Samþykkt CMDh samkomulags:	Fundur CMDh í júní 2015
Þýðingar á viðaukum samkomulagsins sendar til innlendra lögbærra yfirvalda:	8. ágúst 2015
Framkvæmd aðildarríkjanna á samkomulaginu (skil markaðsleyfishafa á breytingum):	7. október 2015

ALLEGATO I

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PRESENTATE DAL CMDH
(COORDINATION GROUP FOR MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED
PROCEDURES - HUMAN - GRUPPO DI COORDINAMENTO PER LE PROCEDURE
DECENTRALIZZATE E DI MUTUO RICONOSCIMENTO - MEDICINALI AD USO
UMANO) IN MERITO ALLA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Visto il Rapporto di Valutazione redatto dal PRAC (Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza) in merito ai Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR) relativi al principio attivo “pramiracetam”, il CMDh è giunto alle seguenti conclusioni scientifiche:

Vista la ritardata escrezione del pramiracetam nei pazienti anziani con compromissione della funzione renale, si è individuata la necessità di sottoporre gli anziani in trattamento di lunga durata ad una regolare valutazione della *clearance* della creatinina al fine di identificare eventuali segni di compromissione della funzione renale e garantire un’adeguata minimizzazione dei rischi. Pertanto, le informazioni sul prodotto sono state aggiornate per includervi le anzidette informazioni.

Inoltre, visto che il pramiracetam è indicato per il trattamento dei disturbi della concentrazione e della memoria secondari a patologie degenerative o vascolari nei soli pazienti anziani, si è identificata la necessità di provvedere alla cancellazione delle raccomandazioni di dosaggio riguardanti i pazienti adulti e si è provveduto ad aggiornare di conseguenza le informazioni sul prodotto.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili sul pramiracetam, il PRAC ha ritenuto giustificata l’introduzione di modifiche alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche formulate dal PRAC.

Motivazioni giustificanti la variazione dei termini dell’autorizzazione (delle autorizzazioni) all’immissione in commercio

Viste le conclusioni scientifiche relative al pramiracetam, il CMDh reputa che, subordinatamente all’introduzione delle proposte modifiche alle informazioni sul prodotto, il rapporto rischio/beneficio del (i) prodotto (i) farmaceutico (i) contenente (i) il principio attivo pramiracetam sia da ritenersi favorevole.

Il CMDh è dell’avviso che le autorizzazioni all’immissione in commercio dei prodotti oggetto della presente singola valutazione PSUR debbano essere variate. In ordine agli eventuali ulteriori prodotti farmaceutici contenenti pramiracetam attualmente in fase di autorizzazione all’immissione in commercio nella UE ovvero oggetto di future procedure di autorizzazione all’immissione in commercio all’interno della stessa UE, il CMDh raccomanda che le relative autorizzazioni all’immissione in commercio siano variate di conseguenza.

ALLEGATO II

**MODIFICHE ALLE INFORMAZIONI SUL PRODOTTO RELATIVE AI PRODOTTI
FARMACEUTICI AUTORIZZATI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO A LIVELLO
NAZIONALE**

Modifiche da inserire alle pertinenti sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Il testo che segue dovrà essere modificato come indicato di seguito (le parti cassate sono barrate, quelle aggiunte sottolineate ed in grassetto):

Sezione 4.2

~~Pazienti adulti (da 18 a 65 anni di età):~~

~~La dose raccomandata è di 600 mg ogni 12 ore.~~

~~La dose giornaliera totale non deve superare i 1200 mg/die.~~

~~Il farmaco produce un effetto clinicamente rilevante entro le 4-8 settimane di trattamento.~~

~~Pazienti anziani (oltre i 65 anni di età)~~

La dose raccomandata è di 600 mg ogni 12 ore.

La dose giornaliera totale non deve superare i 1200 mg/die.

Il farmaco produce un effetto clinicamente rilevante entro le 4-8 settimane di trattamento.

In caso di trattamento di lunga durata nei pazienti anziani, si raccomanda una regolare valutazione della *clearance* della creatinina.

~~Non vi sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.~~

Pazienti pediatrici ~~Bambini ed adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età):~~

Non si riscontra un uso rilevante di <nome del prodotto farmaceutico> nel trattamento dei disturbi della concentrazione e della memoria secondari a patologie degenerative o vascolari nei pazienti pediatrici.

~~Non sono stati condotti studi su bambini e adolescenti. Non si raccomanda, pertanto, l'uso del farmaco in pazienti in età pediatrica.~~

Pazienti con insufficienza renale

[...]

Modifiche da inserire alle pertinenti sezioni del Foglietto Illustrativo

Il testo che segue dovrà essere modificato come indicato di seguito (le parti cassate sono barrate, quelle aggiunte sottolineate ed in grassetto):

1. Cos'è <nome del prodotto farmaceutico> e a cosa serve
<Nome del prodotto farmaceutico> è utilizzato per il trattamento dei disturbi della concentrazione e della memoria dovuti a degenerazione delle cellule cerebrali ovvero a patologie dei vasi sanguigni che irrorano il cervello, condizioni che si presentano entrambe ~~specialmente~~ nei pazienti anziani (**di età superiore ai 65 anni**). Il principio attivo contenuto in <nome del prodotto farmaceutico> è il pramiracetam, un principio attivo in grado di migliorare le funzioni mnesiche e le capacità di apprendimento.

2. Cosa è importante sapere prima di assumere <nome del prodotto farmaceutico>

Bambini e adolescenti

~~<Nome del prodotto farmaceutico> non deve essere assunto da pazienti di età inferiore ai 18 anni.~~

3. Come assumere <nome del prodotto farmaceutico>

~~Non vi sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.~~

Il medico potrebbe ritenere opportuno controllare la vostra funzione renale, in particolare nel caso in cui assumiate <nome del prodotto farmaceutico> per una terapia di lunga durata.

ALLEGATO III

CALENDARIO PER L'ATTUAZIONE DEL PRESENTE PARERE

Calendario per l'attuazione dell'accordo

Adozione dell'accordo CMDh:	Riunione del CMDh del Giugno 2015
Trasmissione della traduzione degli Allegati all'accordo alle competenti autorità nazionali:	8 Agosto 2015
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 Ottobre 2015

I PRIEDAS

**CMD(H) MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS KEISTI REGISTRACIJOS
PAŽYMĖJIMŲ SĄLYGAS**

Mokslinės išvados

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

Pripažinta, kad ilgalaikio gydymo pramiracetamu metu senyviems pacientams būtina reguliariai nustatinėti kreatinino klirensą, siekiant nustatyti inkstų funkcijos sutrikimo požymius ir užtikrinti tinkamą rizikos sumažinimą, nes senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pramiracetamo pasišalinimas iš organizmo yra uždelstas. Todėl vaistinio preparato informaciniai dokumentai atnaujinti, įtraukiant šią informaciją.

Be to, atsižvelgiant į tai, kad pramiracetamas skiriamas, gydant degeneracinę ar kraujagyslių patologiją, susijusią su atminties sutrikimais tik senyviems pacientams, nutarta, kad reikia išbraukti dozavimo rekomendacijas suaugusiems pacientams, ir atsižvelgiant į tai atnaujinti vaistinio preparato informaciniai dokumentai.

Taigi, atsižvelgiant į turimus duomenis apie pramiracetamą, PRAC nutarė, kad vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai buvo 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 apie pramiracetamą, CMD(h) yra tos nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos pramiracetamo, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai. CMD(h) nariai pritaria, kad preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra įregistruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pramiracetamo, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II PRIEDAS

**VADOVAUJANTIS NACIONALINĖMIS PROCEDŪROMIS ĮREGISTRUOTO (-Ų)
VAISTINIO (-IŲ) PREPARATO (-Ų) INFORMACINIŲ DOKUMENTŲ PAKEITIMAI**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

Toliau nurodytą tekstą reikia pataisyti, kaip nurodyta toliau (tai, kas perbraukta, reikia ištrinti, o papildymai parašyti pabrauktuju ir paryškintuoju šriftu).

4.2. skyrius

~~Suaugusieji (18–65 m.)~~

~~Rekomenduojama dozė — 600 mg kas 12 val.~~

~~Negalima viršyti 1200 mg dozės per parą.~~

~~Kliniškai reikšmingas poveikis pasireiškia per 4–8 gydymo savaites.~~

~~Senyvi pacientai (vyresni kaip 65 m.)~~

Rekomenduojama dozė yra 600 mg kas 12 valandų.

Negalima viršyti 1200 mg dozės per parą.

Kliniškai reikšmingas gydymo poveikis pasireiškia per 4–8 gydymo savaites.

Ilga laiką gydant senyvo amžiaus pacientus, reikia reguliariai nustatinėti kreatinino klirensą.

~~Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.~~

~~**Vaikų populiacija**– vaikai ir paaugliai (iki 18 m):~~

~~**Degeneracinės ar kraujagyslių ligos, susijusios su koncentracijos ir atminties sutrikimais, gydymui vaikų populiacijos pacientams <vaistinio preparato pavadinimas> nevartojamas.**~~

~~Tyrimų, kuriuose dalyvautų vaikai ir paaugliai, neatlikta. Todėl šios populiacijos pacientams vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.~~

~~**Pacientai, sergantys inkstų nepakankamumu**~~

~~[...]~~

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Toliau nurodytą tekstą reikia pataisyti kaip nurodyta toliau (tai, kas perbraukta, reikia ištrinti, o papildymai parašyti pabrauktuju ir paryškintuoju šriftu).

1. Kas yra <vaistinio preparato pavadinimas> ir kam jis naudojamas

<Vaistinio preparato pavadinimas> yra vartojamas koncentracijos ir atminties sutrikimų, atsiradusių dėl smegenų ląstelių degeneracijos arba dėl kraujagyslių, aprūpinančių smegenis krauju, ligų gydymui, ir abu šie sutrikimai atsiranda ~~ypač~~ senyviems pacientams (**pacientams vyresniems nei 65 m.**). <Vaistinio preparato pavadinimas> veiklioji medžiaga yra pramiracetamas, – vaistas, pagerinantis atminties funkcijas ir mokymosi gebėjimus.

2. Ką reikia žinoti prieš vartojant < vaistinio preparato pavadinimas>

~~**Vaikai ir paaugliai**~~

~~Jei esate jaunesnis nei 18 m., nevartokite vaistinio preparato.~~

3. Kaip vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>

~~Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.~~

Gydytojas gali norėti patikrinti Jūsų inkstų funkciją, ypač kai jūs vartojate <vaistinio preparato pavadinimas> ilgalaikiam gydymui.

III PRIEDAS

ŠIOS NUOMONĖS ĮGYVENDINIMO TVARKARAŠTIS

Pritarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

CMD(h) pritarimo priėmimas:	2015 m. birželio mėn. CMD(h) posėdis
Pritarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2015 m. rugpjūčio 8 d.
Pritarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas):	2015 m. spalio 7 d.

I PIELIKUMS

**HUMĀNO ZĀĻU SAVSTARPĒJĀS ATZĪŠANAS UN DECENTRALIZĒTO PROCEDŪRU
KOORDINĀCIJAS GRUPAS (CMDH) ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS
NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

Zinātniskie secinājumi

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

Tā kā gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pramiracetāma izvadīšana ir aizkavēta, lai noteiktu nieru darbības traucējumu pazīmes un nodrošinātu atbilstošu riska mazināšanu, ilgstošas terapijas gadījumā gados vecākiem cilvēkiem nepieciešams regulāri noteikt kreatinīna klīrensu. Tāpēc zāļu informācija ir jāatjaunina, lai iekļautu šo informāciju.

Turklāt, ņemot vērā, ka pramiracetāms ir indicēts deģeneratīvu vai ar asinsvadu patoloģiju saistītu koncentrācijas un atmiņas traucējumu ārstēšanai tikai gados vecākiem pacientiem, tika uzskatīts par nepieciešamu svītrot ieteikumus par devām pieaugušajiem pacientiem, un zāļu informācija ir attiecīgi jāatjaunina.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par pramiracetāmu, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas 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 pramiracetāmu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu pramiracetāms, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas 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 pramiracetāmu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II PIELIKUMS

GROZĪJUMI NACIONĀLI REĢISTRĒTO ZĀĻU INFORMĀCIJĀ

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošajos apakšpunktos

Sekojošās teksta daļās jāveic šādas izmaiņas (dzēstas teksta daļas norādot ar svītrojumu, papildinājumus norādot pasvītrotus un treknrakstā):

4.2. apakšpunkts

~~Pieaugušie (18-65 gadus veci):~~

~~Ieteiktā deva ir 600 mg ik pēc 12 stundām.~~

~~Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 1200 mg.~~

~~Klīniski nozīmīga iedarbība tiek sasniegta ārstēšanas 4-8 nedēļā.~~

~~Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)~~

Ieteicamā deva ir 600 mg ik pēc 12 stundām.

Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 1200 mg dienā.

Klīniski nozīmīga iedarbība tiek sasniegta 4-8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

Ilgstošas ārstēšanas gadījumā gados vecākiem cilvēkiem regulāri jānosaka kreatinīna klīrens.

~~Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav~~

Pediatriskā populācija

<zāļu nosaukums> nav piemērots lietošanai pediatrikajā populācijā deģeneratīvu vai ar asinsvadu patoloģiju saistītu koncentrēšanās un atmiņas traucējumus ārstēšanai.

~~Bērniem un pusaudžiem pētījumi nav veikti, tādēļ zāles šajā populācijā lietot neiesaka~~ **Pacienti ar nieru mazspēju**

[...]

Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos

Sekojošās teksta daļās jāveic šādas izmaiņas (dzēstas teksta daļas norādot ar svītrojumu, papildinājumus norādot pasvītrotus un treknrakstā):

1. Kas ir <zāļu nosaukums> un kādam nolūkam tās lieto

<Zāļu nosaukums> lieto, lai ārstētu koncentrēšanās un atmiņas traucējumus, kas rodas galvas smadzeņu šūnu deģenerācijas vai galvas smadzenes apgādājošo asinsvadu slimību dēļ. Abas patoloģijas ~~īpaši~~ rodas gados vecākiem cilvēkiem (**pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem**). <Zāļu nosaukums> aktīvā viela ir pramiracetāms, kas uzlabo atmiņas funkcijas un mācīšanās spējas.

2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Bērni un pusaudži

~~Nelietojiet <zāļu nosaukums>, ja esat jaunāks par 18 gadiem.~~

3. Kā lietot <zāļu nosaukums>

~~Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.~~

Ārsts var vēlēties pārbaudīt Jūsu nieru darbību, jo īpaši, ja lietojat <zāļu nosaukums> ilgstoši.

III PIELIKUMS

ŠĪS VIENOŠANĀS IEVIEŠANAS GRAFIKS

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	CMDh 2015. gada jūnija sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 8. augusts
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pielikumu)	2015. gada 7. oktobris

ANNEX I

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI TAS-CMDH U RAĠUNIJIET GHAL VARJAZZJONI
GHAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Valutazzjoni regolari tat-tneħħija tal-kreatinina kienet meqjusa bhala meħtieġa għat-trattament fit-tul fl-anzjani sabiex jiġu identifikati sinjali ta' indeboliment tal-kliewi u tiġi aċċertata minimizzazzjoni xierqa tar-riskju, minhabba li f'pazjenti anzjani b'indeboliment tal-kliewi t-tneħħija ta' pramiracetam tkun imdewma. Għalhekk l-informazzjoni tal-prodott giet aġġornata biex tinkludi din l-informazzjoni. Barra dan, meta wiehed iqis li t-trattament b'pramiracetam huwa indikat biss għat-trattament ta' disturbi fil-memorja u l-konċentrazzjoni digenerattivi jew marbuta ma' patologija vaskulari fl-anzjani, it-tneħħija tar-rakkomandazzjonijiet dwar l-ġhoti tad-dożi fl-adulti kienet meqjusa bhala meħtieġa u l-informazzjoni tal-prodott giet aġġornata skont dan.

Għalhekk, skont id-dejta disponibbli fir-rigward ta' pramiracetam, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal pramiracetam is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih(om) is-sustanza attiva pramiracetam huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni wahda tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Tant li għal prodotti mediċinali oħra li fihom pramiracetam attwalment awtorizzati fl-UE jew li huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni fil-futur fl-UE, is-CMDh jirrakkomada li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati skont dan.

ANNES II

**EMENDI LILL-INFORMAZZJONI TAL-PRODOTT TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI
AWTORIZZATI B'MOD NAZZJONALI**

Emendi li ghandhom jiġu inkluzi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

It-test li jmiss għandu jiġi rivedut kif ġej (test imhassar indikat b'tipa ingassata, test li żdied indikat b'sing taħtu u b'tipa grassa):

Sezzjoni 4.2

Adult (età minn 18 sa 65 sena):

~~Id-doża rrakkomandata hi ta' 600 mg kull 12-il siegħa.~~

~~Id-doża totali ta' kuljum m'għandhiex taqbeż 1,200 mg kuljum.~~

~~Effett rilevanti b'mod kliniku jinkiseb fi żmien 4-8 ġimghat ta' trattament.~~

Anzjani (aktar minn 65 sena)

Id-doża rrakkomandata hi ta' 600 mg kull 12-il siegħa.

Id-doża totali ta' kuljum m'għandhiex taqbeż 1,200 mg kuljum.

Effett rilevanti b'mod kliniku jinkiseb fi żmien 4-8 ġimghat ta' trattament.

Għal trattament fit-tul fl-anzjani, hija meħtieġa evalwazzjoni regolari tat-tneħħija tal-kreatinina.

~~Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti anzjani.~~

Popolazzjoni pedjatrika Tfal u Adolexxenti (taħt it-18 il-sena):

Ma hemm l-ebda użu rilevanti għal <isem il-prodott mediċinali> fil-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' disturbi fil-memorja u l-konċentrazzjoni diġenerattivi jew marbuta ma' patoloġija vaskulari.

~~Ma saru l-ebda studji fit-tfal u fl-adolexxenti. Għalhekk l-użu tal-prodott f'dawn il-popolazzjonijiet mhux rrakkomandat~~

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi

[...]

Emendi li ghandhom jiġu inkluzi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

It-test li jmiss għandu jiġi rivedut kif ġej (test imhassar indikat b'tipa ingassata, test li żdied indikat b'sing taħtu u b'tipa grassa):

1. X'inhu <isem il-prodott mediċinali> u għalxiex jintuża

<Isem il-prodott mediċinali> jintuża biex jitratta disturbi fil-konċentrazzjoni u l-memorja minhabba diġenerazzjoni taċ-ċelluli tal-moħħ jew minhabba mard tal-kanali tad-demem li jfornu l-moħħ, li t-tnejn li huma jseħħu b'mod speċjali fl-anzjani (**pazjenti b'età aktar minn 65 sena**). Is-sustanza attiva ta' <isem il-prodott mediċinali> hija pramiracetam, mediċina li ttejjeb il-funzjonijiet tal-memorja u l-abbiltà għat-tagħlim.

2. X'għandek tkun taf qabel tiegħu <isem il-prodott mediċinali>

Tfal u adolexxenti

Tiħux <isem il-prodott mediċinali> jekk inti għandek inqas minn 18-il sena.

3. Kif għandek tiegħu <isem il-prodott mediċinali>

~~Ma huma meħtieġa l-ebda aġġustamenti fid-doża ta' pazjenti anzjani.~~

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi, b'mod partikolari meta inti tkun qed tiegħu <isem il-prodott mediċinali> għal trattament fit-tul.

ANNES III

SKEDA GHALL-IMPLIMENTAZZJONI TA' DIN IL-POŻIZZJONI

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

L-adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ġunju 2015
Trasmissjoni tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti:	8 t' Awwissu 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	7 t' Ottubru 2015

BIJLAGE I

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES VAN DE CMDH EN REDENEN VOOR
WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNINGEN VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het PRAC-beoordelingsrapport over de PSUR's voor pramiracetam, luiden de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Regelmatige evaluatie van de kreatinineklaring werd als noodzakelijk beschouwd voor lange-termijnbehandeling bij ouderen teneinde tekenen van nierinsufficiëntie te identificeren en een passende risicobeperking te verzekeren, aangezien bij oudere patiënten met nierinsufficiëntie de uitscheiding van pramiracetam wordt vertraagd. Daarom is de productinformatie bijgewerkt om deze informatie op te nemen.

Bovendien, overwegende dat pramiracetam geïndiceerd is voor de behandeling van degeneratieve of aan vaatziekten gerelateerde concentratie- en geheugenstoornissen alleen bij oudere patiënten, werd het noodzakelijk geacht de aanbevelingen voor de dosering met betrekking tot volwassen patiënten te wissen en is de productinformatie dienovereenkomstig aangepast.

In het kader van de beschikbare gegevens met betrekking tot pramiracetam achtte het PRAC het daarom gerechtvaardigd om de productinformatie te wijzigen.

De CMDh gaat akkoord met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

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 pramiracetam is de CMDh van mening dat de baten/risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) het actieve bestanddeel pramiracetam bevat(ten) gunstig is, mits de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden geïmplementeerd.

De CMDh bereikt het standpunt dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten in het kader van deze enkele PSUR-beoordeling dienen te worden gewijzigd. In zoverre bijkomende pramiracetam-bevattende geneesmiddelen momenteel in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige vergunningsprocedures in de EU zijn onderworpen, doet de CMDh de aanbeveling dat deze handelsvergunningen dienovereenkomstig worden aangepast.

BIJLAGE II

**WIJZIGINGEN IN DE PRODUCTINFORMATIE VAN DE NATIONAAL GOEDGEKEURDE
GENEESMIDDELEN**

Wijzigingen op te nemen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken

Onderstaande tekst moet als volgt worden aangepast (te wissen tekst doorgestreept, toevoegingen onderstreept en vet):

Rubriek 4.2

~~Volwassene (18 tot 65 jaar):~~

~~De aanbevolen dosis is 600 mg elke 12 uur.~~

~~De totale dagelijkse dosis mag niet meer zijn dan 1200 mg per dag.~~

~~Een klinisch relevante werking wordt bereikt binnen 4-8 weken van behandeling.~~

~~Ouderen (boven de 65 jaar)~~

De aanbevolen dosis is 600 mg elke 12 uur.

De totale dagelijkse dosis mag niet meer zijn dan 1200 mg per dag.

Een klinisch relevante werking wordt bereikt binnen 4-8 weken van behandeling.

Voor een lange-termijnbehandeling bij ouderen is een regelmatige evaluatie van de kreatinineklaring vereist.

~~Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering vereist.~~

~~**Pediatrische populatie** Kinderen en adolescenten (onder de 18 jaar):~~

Er is geen relevant gebruik van <naam van het geneesmiddel> bij de pediatrische populatie in de behandeling van degeneratieve of aan vaatziekten gerelateerde concentratie- en geheugenstoornissen.

~~Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Daarom wordt het gebruik van dit product bij deze populaties niet aanbevolen~~

Patiënten met nierinsufficiëntie

[...]

Wijzigingen op te nemen in de betreffende rubrieken van de bijsluiter

Onderstaande tekst moet als volgt worden aangepast (te wissen tekst doorgestreept, toevoegingen onderstreept en vet):

1. Wat <naam van het geneesmiddel> is en waar het voor wordt gebruikt

<Naam van het geneesmiddel> wordt gebruikt voor het behandelen van concentratie- en geheugenstoornissen die het gevolg zijn van degeneratie van hersencellen of van ziekten van de bloedvaten naar de hersenen, die in beide gevallen ~~vooral~~ bij ouderen voorkomen (**patiënten boven de 65 jaar**). Het actieve bestanddeel van <naam van het geneesmiddel> is pramiracetam, een middel dat de geheugenfuncties en het leervermogen verbetert.

2. Wat u moet weten voordat u <naam van het geneesmiddel> neemt

Kinderen en adolescenten

Neem <naam van het geneesmiddel> niet als je jonger bent dan 18 jaar.

3. Hoe u <naam van het geneesmiddel> inneemt

~~Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering vereist.~~

Het kan zijn dat uw arts uw nierfunctie wenst te controleren, vooral wanneer u langdurig met <naam van het geneesmiddel> wordt behandeld.

BIJLAGE III

TIJDSHEMA VOOR DE IMPLEMENTATIE VAN DIT STANDPUNT

Tijdschema voor de implementatie van de overeenkomst

Aanname van de CMDh-overeenkomst:	CMDh-meeting van juni 2015
Overdracht aan de nationaal bevoegde instanties van de vertalingen van de bijlagen van de overeenkomst:	8 augustus 2015
Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 oktober 2015

VEDLEGG I

CMDH VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG BEGRUNNELSE FOR ENDRING AV VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Vitenskapelige konklusjoner

Med utgangspunkt i evalueringsrapporten fra komitéen for bivirkningsovervåkning (PRAC) som inneholder komiteens evaluering av de periodiske sikkerhetsrapportene (PSUR) for pramiracetam, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Man fant at regelmessing kontroll av kreatininclearance var nødvendig for eldre som langtidsbehandles med pramiracetam. Dette for å identifisere tegn på nedsatt nyrefunksjon og sikre tilfredsstillende risikobegrensning, i og med at eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon har forsinket utskillelse av pramiracetam. Produktinformasjonen er derfor blitt oppdatert slik at den inneholder denne informasjonen.

Dessuten er pramiracetam kun indisert for behandling av degenerative eller karsykdomsrelaterte konsentrasjons- og hukommelseslidelser i eldre pasienter. Det ble derfor vurdert som nødvendig å slette doseringsanbefalingene for voksne pasienter. Produktinformasjonen er oppdatert i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige opplysninger om pramiracetam vurderte komitéen for bivirkningsovervåkning derfor at det var grunnlag for å gjennomføre endringene i produktinformasjonen.

CMDh støtter komiteens vitenskapelige konklusjoner.

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

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene om pramiracetam, er CMDh av den oppfatning at fordelene ved å bruke pramiracetam veier opp risikoen for det/de aktuelle medisinske produkt(ene) som inneholder den aktive substansen pramiracetam, forutsatt at de foreslåtte endringene i produktinformasjonen gjennomføres.

CMDh har konkludert at markedsføringstillatelsen for produkter som omfattes av denne konkrete sikkerhetsrapporten (PSUR) bør endres. I den grad ytterligere medisinske produkter som inneholder pramiracetam i dag er godkjent i EU eller er underlagt fremtidig godkjenningprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at slike markedsføringstillatelser endres tilsvarende.

VEDLEGG II

ENDRINGER I PRODUKTINFORMASJONEN TIL NASJONALT GODKJENTE MEDISINSKE PRODUKTER

Endringer som skal inntas i den aktuelle delen av produkttegenskaps sammendraget

Teksten nedenfor bør endres som følger (tekst som fjernes er gjennomstreknet, tillegg er understreket og uthevet):

Punkt 4.2

~~Voksne (18-65 år):~~

~~Anbefalt dose er 600 mg hver 12. time.~~

~~Samlet daglig dose bør ikke overstige 1200 mg per dag.~~

~~Klinisk relevant effekt oppnås innen 4-8 uker fra behandlingsoppstart.~~

~~Eldre (over 65 år)~~

Anbefalt dose er 600 mg hver 12. time.

Samlet daglig dose bør ikke overstige 1200 mg per dag.

Klinisk relevant effekt oppnås innen 4-8 uker fra behandlingsoppstart.

Ved langtidsbehandling av eldre pasienter kreves regelmessig kontroll av kreatininclearance.

~~Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.~~

Pediatrisk populasjon

~~Barn og ungdom (under 18 år):~~

Det foreligger ingen relevant bruk av <navnet på det medisinske produktet> blant pediatriske populasjoner i behandlingen av degenerative eller karsykdomsrelaterte konsentrasjons- og hukommelseslidelser.

~~Det er ikke blitt gjennomført studier blant barn eller ungdommer. Bruken av produktet blant disse populasjoner anbefales derfor ikke.~~

Pasienter med nyresvikt

[...]

Endringer som skal inntas i de aktuelle delene av pakningsvedlegget

Teksten nedenfor bør endres som følger (tekst som fjernes er gjennomstreknet, tillegg er understreket og uthevet):

1. Hva <navnet på det medisinske produktet> er og hva det brukes mot

<Navnet på det medisinske produktet> brukes for å behandle konsentrasjons- og hukommelsesforstyrrelser som skyldes en degenerasjon i hjernecellene eller som forårsakes av karsykdom i blodkarene som forsyner hjernen. Begge disse tilstandene oppstår ~~spesielt~~ blant eldre pasienter (**pasienter over 65 år**). Den aktive substansen til <navnet til det medisinske produktet> er pramiracetam, et legemiddel som styrker hukommelsesfunksjoner og innlæringsevnen.

2. Hva du behøver å vite før du tar <navnet til det medisinske produktet>

~~Barn og ungdommer~~

~~Ikke ta <navnet til det medisinske produktet> hvis du er under 18 år.~~

3. Hvordan ta <navnet til det medisinske produktet>

~~Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.~~

Det er mulig at din lege vil ønske kontroll av din nyrefunksjon, spesielt dersom du tar <navnet til det medisinske produktet> som langtidsbehandling.

VEDLEGG III

TIDSPLAN FOR IMPLEMENTERING AV DENNE INNSTILLINGEN

Tidsplan for implementering av avtalen

CMDh-avtalen vedtas:	CMDh-møtet i juni 2015
Avtalens vedlegg oversettes og oversendes til de nasjonale kompetente myndighetene:	8. august 2015
Medlemslandenes implementering av avtalen (innehaver av markedsføringstillatelsen sender inn endringen):	7. oktober 2015

ZAŁĄCZNIK I

**WNIOSKI NAUKOWE CMDH I PODSTAWY DO ZMIAN WARUNKÓW POZWOLEŃ NA
WPROWADZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Po uwzględnieniu Raportu PRAC dotyczącego okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) pramiracetamu przedstawia się następujące wnioski naukowe:

Regularna ocena klirensu kreatyniny została uznana za konieczną w przypadku długookresowego leczenia osób w podeszłym wieku w celu zidentyfikowania objawów zaburzenia czynności nerek oraz zapewnienia odpowiedniego zminimalizowania ryzyka z uwagi na fakt, że u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek wydalanie pramiracetamu jest opóźnione. Z tego powodu dokonano aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego w celu zawarcia powyższych informacji.

Ponadto, mając na względzie że pramiracetam jest wskazany w leczeniu chorób zwyrodnieniowych lub naczyniowych związanych z zaburzeniami koncentracji i pamięci u pacjentów w starszym wieku, uznano za konieczne usunięcie zaleceń dotyczących dawkowania odnoszących się do pacjentów w starszym wieku. Jednocześnie druki informacyjne produktu leczniczego zostały stosownie zaktualizowane.

W związku z tym, w obliczu dostępnych danych dotyczących pramiracetamu, PRAC uznał za uzasadnione zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego.

Grupa Koordynacyjna ds. Procedury Wzajemnego Uznawania i Procedur Zdecentralizowanych (CMDh) podziela wnioski naukowe PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany w warunkach pozwolenia (pozwoleń) na wprowadzenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących pramiracetamu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego substancję czynną pramiracetam, jest korzystny z zastrzeżeniem zaproponowanych zmian w drukach informacyjnych produktów.

CMDh wyraża stanowisko, że pozwolenia na wprowadzenie do obrotu produktów w zakresie tej jednej oceny PSUR powinny zostać zmienione. W stopniu, w jakim dalsze produkty zawierające pramiracetam są obecnie dopuszczone do obrotu w EU lub podlegają przyszłym procedurom wydawania pozwoleń w UE, CMDh zaleca wprowadzenie stosownych zmian do pozwoleń na wprowadzenie do obrotu.

ZAŁĄCZNIK II

**ZMIANY W DRUKACH INFORMACYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH
DOPUSZCZONYCH DO OBROTU NA POZIOMIE KRAJU**

Zmiany do włączenia w odnośnych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższy tekst należy zweryfikować w następujący sposób (tekst usunięty przekreślony, nowy tekst pogrubiony i podkreślony):

Punkt 4.2

~~Dorośli (od 18 do 65 lat):~~

~~Zalecana dawka wynosi 600 mg co 12 godzin.~~

~~Całkowita dawka dzienna nie może przekraczać 1200 mg na dobę.~~

~~Klinicznie istotny efekt osiągany jest w ciągu 4-8 tygodni leczenia.~~

~~Osoby starsze (powyżej 65 lat)~~

Zalecana dawka wynosi 600 mg co 12 godzin.

Całkowita dawka dobową nie może być większa niż 1200 mg na dobę.

Klinicznie istotny efekt osiągany jest w ciągu 4-8 tygodni leczenia.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku konieczna jest regularna ocena klirensu kreatyniny.

~~Dostosowanie dawki u pacjentów w starszym wieku nie jest wymagane.~~

Populacja pediatryczna > dzieci i młodzież (poniżej 18 lat):

Brak uzasadnienia dla stosowania produktu <nazwa produktu leczniczego> w populacji pediatrycznej w leczeniu chorób zwyrodnieniowych lub naczyniowych związanych z zaburzeniami koncentracji i pamięci.

~~Nie przeprowadzono badań na grupie dzieci i młodzieży. W związku z tym stosowanie produktu w tych populacjach nie jest zalecane.~~

Pacjenci z niewydolnością nerek

[...]

Poprawki, które zostaną wprowadzone do odpowiednich punktów Ulotki dla pacjenta

Poniższy tekst należy zweryfikować w następujący sposób (tekst usunięty przekreślony, nowy tekst pogrubiony i podkreślony):

1. Czym jest <nazwa produktu leczniczego> i do czego jest przeznaczony

Produkt <Nazwa produktu leczniczego> jest stosowany w leczeniu zaburzeń koncentracji i pamięci spowodowanych zwyrodnieniem komórek mózgowych lub chorobami naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg, które mogą wystąpić, w szczególności u osób w podeszłym wieku (**pacjenci powyżej 65 lat**). Substancją czynną produktu <nazwa produktu leczniczego> jest pramiracetam, lek, który poprawia pamięć i zdolność uczenia się.

2. Co musisz wiedzieć, zanim przyjmiesz <nazwa produktu leczniczego>

Dzieci i młodzież

~~Nie przyjmuj <nazwa produktu leczniczego> jeśli masz mniej niż 18 lat.~~

3. Jak przyjmować <nazwa produktu leczniczego>

~~Dostosowywanie dawek u pacjentów w starszym wieku nie jest potrzebne.~~

Lekarz może chcieć zbadać wydolność nerek, w szczególności w przypadku przyjmowania produktu <nazwa produktu leczniczego> w długookresowym leczeniu.

ZAŁĄCZNIK III

HARMONOGRAM WDROŻENIA NINIEJSZEGO STANOWISKA

Harmonogram wdrożenia porozumienia

Przyjęcie porozumienia CMDh:	Czerwiec 2015 r., spotkanie CMDh
Przekazanie Właściwym Organom Krajowym odpowiedzialnym za tłumaczenie załączników do porozumienia:	8 sierpnia 2015 r.
Wdrożenie porozumienia przez kraje członkowskie (przekazanie zmiany przez Posiadacza Pozwolenia na Dopuszczenie do Obrotu):	7 października 2015 r.

ANEXO I

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DO CMDH PARA A VARIAÇÃO
DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE COMERCIALIZAÇÃO**

Conclusões científicas

Tendo em linha de conta o Relatório de Avaliação PRAC nos PSURs relativamente ao pramiracetam, as conclusões científicas são as seguintes:

Foi considerada necessária a avaliação regular da clearance da creatinina nos tratamentos a longo prazo nos idosos, de modo a identificar os sinais de insuficiência renal e para assegurar uma redução adequada dos riscos, visto que nos pacientes mais idosos com insuficiência renal a excreção do pramiracetam é mais lenta. Assim, as informações do produto foram atualizadas incluindo esta informação.

Em complemento, considerando que o pramiracetam é indicado para o tratamento de patologias vasculares ou degenerativas relacionadas com problemas de concentração e de memória, exclusivamente em pacientes idosos, foi considerado necessário o cancelamento das recomendações de dosagem para pacientes adultos e as informações do produto foram atualizadas nesse sentido. Portanto, considerando os dados disponíveis relativamente ao pramiracetam, o PRAC considera que são necessárias as alterações das informações do produto.

O CMDh concorda com as conclusões científicas efetuadas pelo PRAC.

Fundamentos de recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Comercialização

Com base nas conclusões científicas acerca do pramiracetam, o CMDh é da opinião que o saldo entre os benefícios e os riscos do produto medicinal que contém a substância ativa pramiracetam é favorável no que se refere às alterações propostas às informações do produto.

O CMDh chegou à conclusão que as autorizações de comercialização dos produtos objeto da desta avaliação PSUR devem ser modificadas. Considerando que outros produtos medicinais que contêm pramiracetam estão atualmente autorizados na EU, ou estão sujeitos a futuros processos de autorização na EU, o CMDh recomenda que essas autorizações de comercialização sejam adequadamente modificadas.

ANEXO II

**ALTERAÇÕES ÀS INFORMAÇÕES DO PRODUTO DENTRO
DOS PRODUTOS MEDICINAIS AUTORIZADOS NACIONALMENTE**

Alterações a incluir nas respetivas secções do Resumo das Características do Produto

O texto seguinte deve ser revisto do seguinte modo (cancelamentos em riscado, as alterações sublinhadas e em negrito):

Secção 4.2

~~Adultos (18 a 65 anos de idade):~~

~~A dose aconselhada é de 600 mg cada 12 horas.~~

~~A dose diária total não deve superar os 1200 mg por dia.~~

~~Obtém-se um efeito clínico importante no prazo de 4 a 8 semanas de tratamento.~~

~~Idosos (acima dos 65 anos)~~

A dose recomendada é de 600 mg cada 12 horas.

A dose diária total não deve superar os 1200 mg por dia.

Obtém-se um efeito clínico importante no prazo de 4 a 8 semanas de tratamento.

Em caso de tratamento a longo prazo em idosos, é necessária a avaliação regular da clearance da creatinina.

~~Não são necessários ajustamentos em pacientes idosos.~~

População pediátrica Crianças e Adolescentes (menos de 18 anos):

Não há um uso significativo de <nome do produto medicinal> na população pediátrica nos tratamentos de patologias vasculares ou degenerativas relacionadas com problemas de memória e de concentração.

~~Não foram conduzidos estudos em crianças e adolescentes. Porém não se aconselha o uso deste produto nessas populações~~

Pacientes com insuficiência renal

[...]

Alterações a incluir nas respetivas secções do Folheto da Embalagem

O texto seguinte deve ser revisto do seguinte modo (cancelamentos em riscado, as alterações sublinhadas e em negrito):

1. O que é o <nome do produto medicinal> e para que é usado

<Nome do produto medicinal> é usado para tratar problemas de memória e de concentração devidos à degeneração das células cerebrais ou devido a doenças nos vasos sanguíneos que fornecem o cérebro, a quais se apresentam **especialmente** nos idosos (**pacientes assim dos 65**). A substância ativa do <nome do produto medicinal> é o pramiracetam, uma droga que incrementa as funções da memória e as capacidades de aprendizagem.

2. O que precisa saber antes de tomar <nome do produto medicinal>

Crianças e adolescentes

~~Não tomar o <nome do produto medicinal> se tiver menos de 18 anos de idade.~~

3. Como tomar o <nome do produto medicinal>

~~Não são necessários ajustamentos em pacientes idosos.~~

O seu médico poderá querer verificar a sua função renal, em especial quando estiver a tomar o <nome do produto medicinal> para um tratamento a longo prazo.

ANEXO III

CALENDÁRIO PARA A IMPLEMENTAÇÃO DESTA POSIÇÃO

Calendário para a implementação desta posição

Adoção do acordo CMDh:	Junho de 2015 Reunião do CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos ao acordo:	8 de Agosto de 2015
Implementação do acordo pelos Estados Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Comercialização):	7 de Outubro de 2015

ANEXA I

**CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE CMDH PENTRU MODIFICAREA
TERMENILOR AUTORIZAȚILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Pe baza Raportului de Evaluare al PRAC privind RPAS-urile pentru pramiracetam, concluziile științifice sunt următoarele:

Evaluarea periodică a clearance-ului creatininei a fost considerată necesară pentru tratamentul pe termen lung la vârstnici, pentru a identifica semnele de insuficiență renală și a asigura o minimizare corespunzătoare a riscurilor, deoarece la pacienții în vârstă cu insuficiență renală excreția pramiracetamului este întârziată. Prin urmare, informațiile referitoare la produs au fost actualizate pentru a include aceste informații.

În plus, având în vedere că pramiracetamul este indicat în tratamentul tulburărilor de concentrare și de memorie, degenerative sau legate de patologii vasculare, numai la pacienții în vârstă, s-a considerat că este necesar să se elimine recomandările referitoare la dozajul pentru pacienții adulți, iar informațiile referitoare la produs au fost actualizate în consecință.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la pramiracetam, PRAC a considerat că sunt justificate modificările informațiilor referitoare la produs.

CMDh este de acord cu concluziile științifice la care a ajuns PRAC.

Motivele pentru care se recomandă modificare termenilor Autorizației/Autorizațiilor de Punere pe Piață

Pe baza concluziilor științifice referitoare la pramiracetam, CMDh este de părere că echilibrul risc-beneficiu al produsului medicamentos/produselor medicamentoase care conțin substanța activă pramiracetam este favorabil, dacă informațiilor despre produs li se aduc modificările propuse.

CMDh a ajuns la concluzia că autorizațiile de punere pe piață pentru produsele din cadrul prezentei evaluări RPAS trebuie să fie modificate. În măsura în care produse medicamentoase suplimentare care conțin pramiracetam sunt autorizate în prezent în UE sau sunt supuse unor proceduri de autorizare viitoare în UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în consecință.

ANEXA II

**AMENDAMENTE LA INFORMAȚIILE DESPRE PRODUS PENTRU PRODUSELE
MEDICAMENTOASE AUTORIZATE LA NIVEL NAȚIONAL**

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante din Sumarul Caracteristicilor Produsului

Următorul text trebuie revizuit după cum urmează (eliminările cu text barat, completările subliniate și cu aldine):

Secțiunea 4.2

~~Adulți (între 18 și 65 ani):~~

~~Doza recomandată este de 600 mg la fiecare 12 ore.~~

~~Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 1200 mg pe zi.~~

~~Se obține un efect relevant clinic după 4-8 săptămâni de tratament.~~

~~Vârstnici (peste 65 ani)~~

Doza recomandată este de 600 mg la fiecare 12 ore.

Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 1200 mg pe zi.

Se obține un efect relevant clinic după 4-8 săptămâni de tratament.

Pentru tratamentul pe termen lung al persoanelor în vârstă, este necesară evaluarea periodică a clearance-ului creatininei.

~~Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă.~~

~~Populația pediatrică Copii și adolescenți (sub 18 ani):~~

Nu există o utilizare relevantă a <numele produsului medicamentos> la populația pediatrică în tratamentul tulburărilor de concentrare și de memorie, degenerative sau legate de patologii vasculare.

~~Nu au fost efectuate studii pentru copii și adolescenți. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea produsului pentru aceste populații~~

Pacienți cu insuficiență renală

[...]

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante ale Prospectului

Următorul text trebuie revizuit după cum urmează (eliminările cu text barat, completările subliniate și cu aldine):

1. Ce este <numele produsului medicamentos> și pentru ce se utilizează

<Numele produsului medicamentos> este utilizat pentru a trata tulburările de concentrare și de memorie care se datorează degenerării celulelor nervoase sau care se datorează patologiilor vaselor de sânge care alimentează creierul, care apar ambele ~~în special~~ la vârstnici (**pacienți cu vârsta de peste 65 de ani**). Substanța activă din <denumirea produsului medicamentos> este pramiracetam, un medicament care îmbunătățește memoria și capacitățile de învățare.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea produsului medicamentos>

~~Copii și adolescenți~~

~~Nu luați <denumirea produsului medicamentos> dacă aveți mai puțin de 18 ani.~~

3. Cum se ia <numele produsului medicamentos>

~~Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă.~~

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda un control al funcției renale, în special atunci când luați <numele produsului medicamentos> pentru tratament pe termen lung.

ANEXA III

CALENDAR PENTRU PUNEREA ÎN APLICARE A ACESTEI CONCLUZII

Calendar pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2015
Transmiterea către Autoritățile Naționale Competente a traducerilor anexelor la acord:	8 august 2015
Punerea în aplicare a acordului de către Statele Membre (depunerea modificării de către Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață):	7 octombrie 2015

PRÍLOHA I

**VEDECKÉ ZÁVERY CMDH A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA O
REGISTRÁCII**

Vedecké závery

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

Na zisťovanie prejavov poruchy funkcie obličiek a zabezpečenie primeranej minimalizácie rizika sa pri dlhodobej liečbe starších ľudí pokladá za nevyhnutné pravidelné vyhodnocovanie klírensu kreatinínu, pretože u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek je vylučovanie pramiracetamu oneskorené. Preto boli informácie o lieku aktualizované tak, aby zahŕňali uvedené údaje.

Okrem toho, keďže pramiracetam sa indikuje pri liečbe degeneratívnych alebo patologických vaskulárnych zmien spôsobujúcich poruchy koncentrácie a pamäti len u starších pacientov, pokladalo sa za potrebné vymazať odporúčania dávkovania pre dospelých pacientov a primerane sa aktualizovali informácie o lieku.

Preto PRAC, vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa pramiracetamu, posúdil zmeny informácií o lieku ako opodstatnené.

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

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

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

CMDh dospela k názoru, že rozhodnutia o registrácii liekov v rozsahu tohto jedného hodnotenia PSUR sa majú zmeniť. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce pramiracetam a sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

PRÍLOHA II

ZMENY V INFORMÁCIÁCH O LIEKU PRI NÁRODNE REGISTROVANÝCH LIEKOKH

Zmeny, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku

Nasledovný text sa má upraviť nasledovne (odstránené časti sú preškrtnuté, doplnené časti sú podčiarknuté a napísané hrubým fontom):

Časť 4.2

~~Dospelý (vek 18 až 65 rokov):~~

~~Odporúčaná dávka je 600 mg každých 12 hodín.~~

~~Celková denná dávka by nemala prekročiť 1 200 mg denne.~~

~~Klinicky významný účinok sa dosiahne v priebehu 4 – 8 týždňov liečby.~~

~~Starší (nad 65 rokov)~~

Odporúčaná dávka je 600 mg každých 12 hodín.

Celková denná dávka by nemala prekročiť 1 200 mg denne.

Klinicky významný účinok sa dosiahne v priebehu 4 – 8 týždňov liečby.

Pri dlhodobej liečbe starších pacientov sa vyžaduje pravidelné hodnotenie klírensu kreatinínu.

~~U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávky.~~

Pediatická populácia – deti a dospievajúci (do 18 rokov):

Použitie <názov lieku> sa netýka pediatickej populácie pri liečbe degeneratívnych alebo patologických vaskulárnych zmien spôsobujúcich poruchy koncentrácie a pamäti.

~~Nebola vykonaná žiadna štúdia na deťoch a dospievajúcich. Preto sa u týchto pacientov použitie liečiva neodporúča.~~

Pacienti s insuficienciou obličiek

[...]

Zmeny, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa

Nasledovný text sa má upraviť nasledovne (odstránené časti sú preškrtnuté, doplnené časti sú podčiarknuté a napísané hrubým fontom):

1. Čo je <názov lieku> a na čo sa používa

<Názov lieku> sa používa na liečbu porúch koncentrácie a pamäti, ktoré vznikajú následkom degenerácie mozgových buniek alebo ochorení ciev zásobujúcich mozog. Oba prípady sa vyskytujú **najmä** u starších ľudí (**pacientov nad 65 rokov**). Aktívnou látkou <názov lieku> je pramiracetam, liečivo, ktoré zlepšuje funkciu pamäte a schopnosť učenia sa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <názov lieku>

Deti a dospievajúci

~~Neužívajte <názov lieku>, ak máte menej ako 18 rokov.~~

3. Ako užívať <názov lieku>

~~U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávky.~~

Je možné, že lekár vám bude chcieť kontrolovať fungovanie obličiek, najmä ak užívate <názov lieku> dlhodobo.

PRÍLOHA III
HARMONOGRAM REALIZÁCIE TOHTO POSTOJA

Harmonogram realizácie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Jún 2015, stretnutie CMDh
Odozdanie prekladov príloh dohody kompetentným vnútroštátnym orgánom:	8. augusta 2015
Realizácia dohody členskými štátmi (podanie žiadosti o zmenu držiteľom povolenia na uvedenie na trh):	7. októbra 2015

PRILOGA I

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI SKUPINE CMDH IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV
DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Ob upoštevanju poročila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravil (PSUR), so znanstveni zaključki naslednji: Redna ocena očistka kreatinina se je izkazala kot potrebna pri dolgotrajnem zdravljenju starejših z namenom, opredeliti znake okvare ledvic in zagotoviti ustrezno zmanjšanje tveganja, saj je pri starejših bolnikih z ledvično okvaro izločanje pramiracetama upočasnjeno. Zato so bile informacije o izdelku posodobljene in vključujejo tudi to oceno.

Poleg tega je bilo glede na dejstvo, da je pramiracetam indiciran za zdravljenje degenerativnih ali žilnih bolezni, ki so povezane z motnjami koncentracije in spomina samo pri starejših bolnikih, potrebno razveljaviti priporočila za odmerek pri odraslih bolnikih in temu primerno posodobiti informacije o zdravilu.

Zaradi tega in na podlagi razpoložljivih podatkov o pramiracetamu je odbor PRAC mnenja, da so spremembe informacij o zdravilu upravičene.

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenja/dovoljenj za promet z zdravilom

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

Skupina CMDh je zavzela stališče, da je potrebno na podlagi te enotne ocene redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila spremeniti dovoljenje za promet zdravila. Glede na dejstvo, da so trenutno v državah članicah odobrena tudi druga zdravila, ki vsebujejo pramiracetam, oziroma bodo v prihodnosti predmet pridobivanja dovoljenj za promet v državah članicah 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 potrebno vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Naslednje besedilo je treba posodobiti, kot je navedeno v nadaljevanju (brisanje prečrtanega besedila, dodajanje podčrtanega besedila in besedila v krepkem tisku):

Poglavje 4.2

~~Odrasli (18 do 65 let starosti):~~

~~Priporočen odmerek je 600 mg na vsakih 12 ur.~~

~~Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 1200 mg na dan.~~

~~Klinično pomemben učinek se doseže v 4-8 tednih zdravljenja.~~

~~Starejši (več kot 65 let)~~

Priporočen odmerek je 600 mg na vsakih 12 ur.

Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 1200 mg na dan.

Klinično pomemben učinek se doseže v 4-8 tednih zdravljenja.

Pri dolgotrajnem zdravljenju starejših je potrebno redno nadzorovati očistek kreatinina.

~~Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.~~

~~**Pediatrična populacija** in mladostniki (do 18 leta):~~

Ni relevantnih podatkov o uporabi < ime zdravila > pri pediatrični populaciji za zdravljenje degenerativnih ali žilnih bolezni, povezanih z motnjami koncentracije in spomina.

~~Pri otrocih in mladostnikih se ni opravljenih študij. Zato se uporaba izdelka za otroke in mladostnike ne priporoča.~~

Bolniki z ledvično insuficienco

[...]

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

Naslednje besedilo se mora popraviti, kot je navedeno v nadaljevanju (brisanje prečrtanega besedila, dodajanje podčrtanega besedila in besedila v krepkem tisku):

1. Kaj je < ime zdravila > in za kaj se uporablja

< Ime zdravila > se uporablja za zdravljenje motenj koncentracije in spomina, ki so posledica degeneracijo možganskih celic ali bolezni krvnih žil, ki oskrbujejo možgane; te težave se pojavljajo predvsem pri starejših osebah (**bolniki starosti nad 65 let**). Zdravilna učinkovina < ime zdravila > je pramiracetam, ki izboljša spomin in sposobnost učenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli < ime zdravila >

Otroci in mladostniki

Ne jemljite < ime zdravila >, če ste mlajši od 18 let.

3. Kako jemati < ime zdravila >

~~Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.~~

Vaš zdravnik bo morda želel preveriti delovanje vaših ledvic, zlasti če uporabljate < ime zdravila > za dolgotrajno zdravljenje.

PRILOGA III
ČASOVNICA ZA UVELJAVITEV TEGA STALIŠČA

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	8. avgust 2015
Uveljavitev odločitve v državah članicah EU (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)	7. oktober 2015

BILAGA I

CMDH:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDE FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med utgångspunkt i evalueringsrapporten från kommittén för biverkningsövervakning (PRAC) som innehåller kommitténs utvärdering av periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) för pramiracetam är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Regelbunden utvärdering av kreatininclearance ansågs nödvändig i långtidsbruk hos äldre patienter för att kunna identifiera tecken på nedsatt njurfunktion och för att säkerställa en adekvat riskminimering, eftersom äldre patienter med nedsatt njurfunktion har en fördröjd utsöndring av pramiracetam. Därför har produktresumén uppdaterats för att inkludera denna information.

Dessutom med tanke på att pramiracetam är indicerat för behandlingen av degenerativa eller vaskulärt betingade koncentrations- och minnesstörningar endast hos äldre patienter, har dosrekommendationerna för vuxna patienter ansetts vara nödvändiga att radera och produktinformationen har uppdaterats i enlighet med detta.

Med tanke på den tillgängliga informationen om pramiracetam, ansåg PRAC därför att förändringarna i produktinformationen var befogade.

CMDh instämmer med de vetenskapliga slutsatserna som PRAC kom fram till.

Grunder för rekommendation av ändringar i villkoren för godkännande för försäljning

På basen av de vetenskapliga slutsatserna för pramiracetam anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller pramiracetam som verksamt ämne är gynnsamt förutsatt att de föreslagna förändringarna i produktinformationen genomförs.

CMDh antog en ståndpunkt att godkännande för försäljning för ifrågavarande produkter, som omfattas av denna enskilda säkerhetsrapport (PSUR), ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller pramiracetam för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMDh att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

BILAGA II

**TILLÄGG TILL PRODUKTINFORMATIONEN FÖR NATIONELLT GODKÄNDA
LÄKEMEDEL**

Tillägg som ska inkluderas i relevanta avsnitt i produktresumén

Följande text ska ändras enligt följande (borttagningar är genomstrukna och tillägg understrukna i fet stil):

Avsnitt 4.2

~~Vuxna (18 till 65 år):~~

~~Rekommenderade dosen är 600 mg med 12 timmars mellanrum.~~

~~Den totala dagliga dosen ska inte överskrida 1200 mg per dag.~~

~~Klinisk relevant effekt uppnås inom 4-8 veckor från behandlingsstart.~~

~~Äldre (över 65 år)~~

Den rekommenderade dosen är 600 mg med 12 timmars mellanrum.

Den totala dagliga dosen ska inte överskrida 1200 mg per dag.

Klinisk relevant effekt uppnås inom 4-8 veckor från behandlingsstart.

Vid långtidsanvändning hos äldre patienter är regelbundna kontroller av kreatininclearance nödvändiga.

~~Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.~~

Pediatrik population ~~Barn och ungdomar (under 18 år):~~

Det finns ingen relevant användning av < läkemedlets namn > för en pediatrik population för behandlingen av degenerativa eller vaskulärt betingade koncentrations- och minnesstörningar.

~~Inga studier har utförts på barn och ungdomar. Därför rekommenderas inte användningen av denna produkt i dessa populationer.~~

Patienter med nedsatt njurfunktion

[...]

Tillägg som ska inkluderas i relevanta avsnitt i bipacksedeln

Följande text ska ändras enligt följande (borttagningar är genomstrukna och tillägg understrukna i fet stil):

1. Vad <läkemedlets namn> är och vad det används för

<Läkemedlets namn> används för att behandla koncentrations- och minnesstörningar som beror på nedbrytning av hjärnceller eller sjukdomar i blodkärlen som försörjer hjärnan med blod. Detta förekommer ~~speciellt~~ hos äldre patienter (**patienter över 65 år**). Den aktiva substansen i <läkemedlets namn> är pramiracetam, ett läkemedel som förbättrar minnesfunktioner och inlärningskapaciteten.

2. Vad du behöver veta innan du tar <läkemedlets namn >

Barn och ungdomar

~~Ta inte <läkemedlets namn> om du är under 18 år.~~

3. Hur du tar <läkemedlets namn>

~~Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.~~

Läkare kan kontrollera din njurfunktion, särskilt när du använder < läkemedlets namn > under lång tid.

BILAGA III

TIDTABELL FÖR IMPLEMENTERING AV ÖVERENSKOMMELSEN

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMDh:s överenskommelse:	CMDh-mötet i juni 2015
Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningarna av överenskommelsens bilagor:	8 augusti 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen av innehavaren av godkännande för försäljning):	7 oktober 2015