



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 September 2015  
EMA/756159/2015  
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: cyproheptadine

Procedure no.: PSUSA/00000902/201412



## **Annex I**

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

## **Scientific conclusions**

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

Cases of overdose in young children (aged 2 to 8 years) have been reported with cyproheptadine. This risk is specific to the pharmaceutical form powder and solvent for oral solution, and relates to wrong drug usage resulting from the ingestion of variable amounts of the powder directly from the sachet before the preparation of the oral solution. In total, 21 serious and non-serious cases of accidental exposure to a child have been reported in Portugal. For the individuals affected, these medication errors did not cause deaths, or permanent sequelae, and the adverse drug reactions (ADRs) reported were reversible. Nevertheless, there are potential consequences of the neurological and psychiatric disorders associated with overdose of the product mostly in the paediatric age groups.

In order to strengthen warnings to avoid the occurrence of medication errors and to give guidance on the correct reconstitution of the solution prior to use, the Summary of Product Characteristics (SmPC), the Package Leaflet (PL) and the outer and inner packaging should be updated in the pharmaceutical form powder and solvent for oral solution for cyproheptadine, if not already included. This pharmaceutical form is available only in Portugal and Spain.

Furthermore, in Portugal, where the issue is ongoing, dissemination of a direct healthcare professional communication (DHPC) to pharmacists is proposed to raise awareness on the medication error and the need to warn patients on the risks of ingesting the powder, and the need of reconstitution of the solution prior to use. In Spain, as medication errors were not detected and the package leaflet already includes instructions on reconstitution, no communication to healthcare professionals or indirectly to patients is warranted.

The DHPC should contain the following key messages:

- On the medication errors
- On the need to warn patients on the risks of ingesting the powder, and
- On the need of reconstitution of the solution prior to use.

Therefore, in view of available data regarding medication errors with the pharmaceutical form powder and solvent for oral solution, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing cyproheptadine, were warranted.

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

## **Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations**

On the basis of the scientific conclusions for cyproheptadine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance cyproheptadine 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 cyproheptadine 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 (additions in **bold and underlined**, deletions with ~~strikethrough~~)

Section 4.2

**The powder must be dissolved in the solvent before administration of the oral solution (see also section 4.4).**

Section 4.4

A warning should be added as follows:

**The oral solution must be prepared prior to administration: the powder contained in the sachet should be dissolved in the solvent before use. Consuming the powder directly from the sachet without reconstitution leads to unpredictable dosing and carries the risk of overdose with potential serious consequences (see also section 4.9).**

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

Warnings and precautions

**<Product name> should never be ingested in powder form without preparation of the oral solution. Consumption of the powder may lead to unpredictable dosing and carries the risk of overdose. Always prepare the oral solution prior to use as stated in section How to use <product name>.**

How to use <product name>

Insert the method of reconstitution, if not already included:

- 1. Open the sachet that contains the powder.**
- 2. Open the bottle that contains the liquid and pour the powder from the sachet into the bottle.**
- 3. Recap the bottle and gently stir for a few seconds. Now the solution is ready to use.**
- 4. Fill the cup to the correct line to measure your dose.**

Labelling

Outer carton:

Method and route(s) of administration:

**The powder must be dissolved in the solvent before administration. Read the package leaflet before use.**

Special warning that the medicinal product must be stored out of the sight and reach of children

Highlight the QRD sentence on the outer carton:

*Keep out of the sight and reach of children.*

Sachet (powder):

Other:

**The powder must be dissolved in the solvent before administration. Read the package leaflet before use.**

**Keep out of the sight and reach of children.**

Solvent bottle:

**Use the solvent to dissolve the powder. Read the package leaflet before use.**

### **Annex III**

#### **Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016



## **Приложение I**

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

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ципрохептадин (ciproheptadine), научните заключения са, както следва:

Съобщени са случаи на предозиране с ципрохептадин при малки деца (на възраст от 2 до 8 години). Този риск е специфичен за лекарствената форма прах и разтворител за перорален разтвор и е свързан с неправилна употреба на лекарството, произтичаща от поглъщането на различни количества от праха директно от сашето преди приготвянето на пероралния разтвор. В Португалия са съобщени общо 21 случая, сериозни и такива, които не са сериозни, на случайна експозиция на дете. Тези лекарствени грешки не причиняват смърт или трайни последици при засегнатите лица и съобщените нежелани лекарствени реакции (НЛР) са обратими. Въпреки това има потенциални последици, изразяващи се в неврологични и психични разстройства, свързани с предозиране на продукта, основно при педиатричните възрастови групи.

С цел да се подсилят предупрежденията, за да се избегне възникването на лекарствени грешки и да се дадат насоки относно правилното приготвяне на разтвора преди употреба, трябва да се актуализират кратката характеристика на продукта (КХП), листовката и вторичната и първичната опаковка на ципрохептадин под формата на прах и разтворител за перорален разтвор, ако това вече не е направено. Тази лекарствена форма е налична само в Португалия и Испания.

Освен това, в Португалия, където проблемът съществува, е предложено да се разпространи Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС), за да се повиши осведомеността относно лекарствената грешка, необходимостта пациентите да се предупредят относно рисковете при поглъщане на праха и необходимостта от разтваряне на праха преди употреба. Тъй като в Испания не са установени лекарствени грешки и листовката вече включва указания относно разтварянето, не е необходимо да се изпраща съобщение до медицинските специалисти или индиректно до пациентите.

ПСМС трябва да съдържа следните основни послания:

- относно лекарствените грешки;
- относно необходимостта пациентите да се предупредят за рисковете при поглъщане на праха, и
- относно необходимостта от разтваряне на праха преди употреба.

Поради това с оглед на наличните данни относно лекарствените грешки с лекарствената форма прах и разтворител за перорален разтвор PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи ципрохептадин, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешенията за употреба

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

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи ципрохептадин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС

или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръча да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

## **Приложение II**

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (допълненията са удебелени и подчертани, изтритият текст е зачеркнат)

Точка 4.2

**Прахът трябва да се разтвори в разтворителя преди приложение на пероралния разтвор (вж. и точка 4.4).**

Точка 4.4

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

**Пероралният разтвор трябва да се приготви преди приложение: прахът, съдържащ се в сашето, трябва да се разтвори в разтворителя преди употреба. Консумацията на праха директно от сашето без разваряне води до невъзможност за определяне на дозата и крие риск от предозиране с потенциални сериозни последствия (вж. и точка 4.9).**

**Промени, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката**

Предупреждения и предпазни мерки

**<Име на продукта> никога не трябва да се поглъща под формата на прах без приготвяне на пероралния разтвор. Поглъщането на праха може да доведе до невъзможност за определяне на дозата и крие риск от предозиране. Винаги пригответе пероралния разтвор преди употреба, както е посочено в точка „Как да използвате <име на продукта>“.**

Как да използвате <име на продукта>

Включете начина на разваряне, ако вече не е включен:

- 1. Отворете сашето, съдържащо праха.**
- 2. Отворете бутилката, съдържаща течността, и изсипете праха от сашето в бутилката.**
- 3. Върнете капачката на бутилката и внимателно разклатете за няколко секунди. Разтворът вече е готов за употреба.**
- 4. Напълнете чашата до съответната мерителна линия, за да измерите дозата.**

**Данни върху опаковката и листовка**

Картонена опаковка:

Начин на приложение и път(ища) на въвеждане:

**Прахът трябва да се разтвори в разтворителя преди приложение. Преди употреба прочетете листовката.**

Специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца

Подчертайте изречението от QRD темплейта на картонената опаковка:

*Да се съхранява на място, недостъпно за деца.*

Саше (прах):

Друго:

**Прахът трябва да се разтвори в разтворителя преди приложение. Преди употреба прочетете листовката.**

**Да се съхранява на място, недостъпно за деца.**

Бутилка с разтворител:

**Използвайте разтворителя, за да разтворите праха. Преди употреба прочетете листовката.**

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

## График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	септември 2015 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	7 ноември 2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	6 януари 2016 г.



## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

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

U malých dětí (ve věku od 2 do 8 let) byly hlášeny případy předávkování cyproheptadinem. Riziko existuje konkrétně u lékové formy prášku a rozpouštědla pro perorální roztok a týká se špatného použití léčivého přípravku vyplývajícího z požití různých množství prášku přímo ze sáčku ještě před přípravou perorálního roztoku. V Portugalsku bylo hlášeno celkem 21 závažných i nezávažných případů náhodného požití dítětem. U dotčených osob tyto chyby při podávání léčivého přípravku nezpůsobily smrt ani trvalé následky a hlášené nežádoucí účinky léčivého přípravku byly vratné. V souvislosti s předávkováním přípravkem nicméně existují potenciální následky v podobě neurologických a psychiatrických poruch, zejména v pediatrických věkových skupinách.

Kvůli zdůraznění upozornění majících zabránit výskytu chyb při podávání léčivého přípravku a poskytujících pokyny ohledně správné rekonstituce roztoku před použitím je třeba u lékové formy prášku a rozpouštědla pro perorální použití cyproheptadinu aktualizovat souhrn údajů o přípravku (SmPC), příbalovou informaci (PIL) a vnější i vnitřní obal, pokud již v nich tyto informace nejsou obsaženy. Tato léková forma je dostupná pouze v Portugalsku a Španělsku.

V Portugalsku, jehož se problém týká, se navíc navrhuje zasílání informačních dopisů lékárníkům za účelem zvýšení povědomí o chybě při podávání léčivého přípravku a potřebě upozornit pacienty na rizika požití prášku a nutnosti rekonstituce roztoku před použitím. Jelikož ve Španělsku nebyly chyby při podávání léčivého přípravku zjištěny a příbalová informace již zahrnuje pokyny ohledně rekonstituce, sdělení zdravotnickým pracovníkům nebo nepřímo pacientům se zde nevyžadují.

Přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům by měly obsahovat následující klíčová sdělení:

- ohledně chyb při podávání léčivého přípravku,
- ohledně potřeby upozornit pacienty na rizika požití prášku a
- ohledně potřeby rekonstituce roztoku před použitím.

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se chyb při podávání léčivého přípravku v lékové formě prášku a rozpouštědla pro perorální roztok výbor PRAC usoudil, že u léčivých přípravků obsahujících cyproheptadin jsou změny v informacích o přípravku opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci**

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

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

## **Příloha II**

### **Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (přidané části tučné a podtržené, vymazané části přeškrtnuté)**

Bod 4.2

**Před podáním perorálního roztoku je nutné prášek rozpustit v rozpouštědle (viz také bod 4.4).**

Bod 4.4

Je třeba přidat následující upozornění:

**Před podáním je nutné připravit perorální roztok: prášek obsažený v sáčku je třeba před použitím rozpustit v rozpouštědle. Požití prášku přímo ze sáčku bez rekonstituce vede k nevypočitatelnému dávkování a přináší riziko předávkování s možnými vážnými následky (viz také bod 4.9).**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace**

Upozornění a opatření

**<Název přípravku> se nikdy nesmí polykat ve formě prášku bez přípravy perorálního roztoku. Požití prášku může vést k nevypočitatelnému dávkování a přináší riziko předávkování. Před použitím vždy připravte perorální roztok podle návodu uvedeného v bodě Jak se <název přípravku> užívá.**

Jak se <název přípravku> užívá

Vložte způsob rekonstituce, pokud již nebyl uveden:

- 1. Otevřete sáček obsahující prášek.**
- 2. Otevřete lahvičku obsahující tekutinu a nasypete do ní prášek ze sáčku.**
- 3. Lahvičku zavřete a několik sekund jemně protřepávejte. Nyní je roztok připraven k použití.**
- 4. Pro odměření dávky naplňte pohárek po příslušnou rysku.**

**Označení na obalu**

Vnější krabička:

Způsob a cesta/cesty podání:

**Před podáním je nutné prášek rozpustit v rozpouštědle. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.**

Zvláštní upozornění, že léčivý přípravek musí být uchováván mimo dohled a dosah dětí

Na vnější krabičce je třeba zvýraznit větu ze šablony QRD:

*Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.*

Sáček (prášek):

Jiné:

**Před podáním je nutné prášek rozpustit v rozpouštědle. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.**

**Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.**

Lahvička s rozpouštědlem:

**Rozpouštědlo použijte k rozpuštění prášku. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.**

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	7. listopadu 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. ledna 2016

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse**



## Videnskabelige konklusioner

På baggrund af PRAC's vurderingsrapport om de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for cyproheptadin er der draget følgende videnskabelige konklusioner:

Der er indberettet tilfælde af overdosering hos små børn (i alderen 2-8 år) med cyproheptadin. Risikoen er specifik for lægemiddelformen pulver og solvens til oral opløsning. Årsagen er forkert lægemiddelanvendelse bestående i indtagelse af forskellige mængder af pulveret direkte fra brevet før klargøring af den orale opløsning. I Portugal er der i alt indberettet 21 alvorlige og ikke-alvorlige tilfælde af accidental eksponering af børn. For de pågældende individer medførte disse medicineringsfejl ikke dødsfald eller permanente sequelae, og de indberettede uønskede reaktioner (ADR) var reversible. Der er dog potentielle konsekvenser af de neurologiske og psykiske lidelser forbundet med overdosering af produktet, hovedsagelig i de pædiatriske aldersgrupper.

For at skærpe advarslerne om medicineringsfejl og give vejledning om den korrekte rekonstituering af opløsningen før brug bør produktresuméet, indlægssedlen og den ydre og indre emballage ajourføres for lægemiddelformen pulver og solvens til oral opløsning for cyproheptadin, hvis dette ikke allerede har fundet sted. Denne lægemiddelform er kun på markedet i Portugal og Spanien.

I Portugal, hvor problemet fortsat optræder, påtænkes det endvidere at udsende en direkte henvendelse (DHPC) til apotekerne for at gøre opmærksom på medicineringsfejlen og på, at det er nødvendigt at advare patienterne om risiciene ved indtagelse af pulveret, og om, at de skal rekonstituere opløsningen inden anvendelse. I Spanien er der ikke konstateret medicineringsfejl, og indlægssedlen indeholder allerede anvisninger om rekonstituering, hvorfor der ikke er behov for en henvendelse til sundhedspersonale eller en indirekte henvendelse til patienterne.

DHPC'en bør indeholde følgende hovedpunkter:

- om medicineringsfejl
- om nødvendigheden af at advare patienterne om risikoen for indtagelse af pulveret
- om nødvendigheden af at rekonstituere opløsningen før anvendelse.

I betragtning af de foreliggende data om medicineringsfejl med lægemiddelformen pulver og solvens til oral opløsning fandt PRAC derfor, at det var nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende cyproheptadin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelse for produkter omfattet af denne ene vurderingsrapport om de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger bør ændres. I det omfang andre cyproheptadinholdige lægemidler aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring af sådanne markedsføringstilladelse.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler**

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

Afsnit 4.2

**Pulveret skal opløses i solvenset før administration af den orale opløsning (se også afsnit 4.4).**

Afsnit 4.4

Der bør tilføjes følgende advarsel:

**Den orale opløsning skal tilberedes før administration: Pulveret i brevet skal opløses i solvenset før anvendelse. Indtagelse af pulveret direkte fra brevet uden rekonstituering medfører uforudsigelig dosering og risiko for overdosering med potentielle alvorlige konsekvenser (se også afsnit 4.9).**

**Ændringer, der skal indføres i de relevante afsnit i indlægssedlen**

Advarsler og forsigtighedsregler

**<Særnavn> bør aldrig indtages i pulverform uden tilberedning af den orale opløsning. Indtagelse af pulveret kan medføre uforudsigelig dosering, herunder overdosering. Tilbered altid den orale opløsning inden brug som angivet i afsnittet Sådan skal du bruge <særnavn>.**

Sådan skal du bruge <særnavn>

Indsæt rekonstitueringsmetode, hvis denne ikke allerede er angivet:

- 1. Åbn brevet, der indeholder pulveret.**
- 2. Åbn flasken, der indeholder væsken, og hæld pulveret fra brevet i flasken.**
- 3. Sæt låget på flasken, og bland indholdet forsigtigt i nogle sekunder. Opløsningen er nu klar til brug.**
- 4. Fyld bægeret til den korrekte markering svarende til dosis.**

**Mærkning**

Yderkarton:

Anvendelsesmåde og administrationsvej(e):

**Pulveret skal opløses i solvenset før indgift. Læs indlægssedlen inden brug.**

Særlig advarsel om, at lægemidlet skal opbevares utilgængeligt for børn

Fremhæv ORD-sætningen på den ydre karton:

*Opbevares utilgængeligt for børn.*

Brev (pulver):

Andet:

**Pulveret skal opløses i solvenset før indgift. Læs indlægssedlen inden brug.**

**Opbevares utilgængeligt for børn.**

Flaske med solvens:

**Brug solvenset til at opløse pulveret. Læs indlægssedlen inden brug.**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for gennemførelse af denne udtalelse**

## Tidsplan for gennemførelse af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde i september 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	7. november 2015
Aftalen gennemføres i medlemsstaterne (ændringsansøgningen indsendes af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	6. januar 2016

## **Anhang I**

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

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC zu regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) für Cyproheptadin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Im Zusammenhang mit Cyproheptadin wurde über Fälle von Überdosierungen bei jüngeren Kindern (im Alter von 2 bis 8 Jahren) berichtet. Das Risiko beschränkt sich auf die Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“ und ist auf eine falsche Anwendung des Arzneimittels zurückzuführen, bei der verschiedene Mengen des Pulvers direkt aus dem Beutel eingenommen werden, bevor die Lösung zum Einnehmen zubereitet wird. Insgesamt wurden 21 schwerwiegende und nicht schwerwiegende Fälle einer versehentlichen Exposition von Kindern in Portugal gemeldet. Bei den betroffenen Personen führten diese Medikationsfehler nicht zum Tod oder zu dauerhaften Folgeschäden, und die berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADRs) waren reversibel. Trotzdem haben die mit der Überdosierung des Arzneimittels assoziierten neurologischen und psychiatrischen Störungen mögliche Konsequenzen, und zwar vorwiegend in den pädiatrischen Altersgruppen.

Um die Warnhinweise zur Vermeidung von Medikationsfehlern zu verstärken und Hilfestellung bei der korrekten Rekonstitution der Lösung vor der Anwendung zu geben, sollten die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC), die Packungsbeilage sowie die äußere und innere Verpackung bei der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“ für Cyproheptadin aktualisiert werden, sofern derartige Hinweise und Hilfestellungen nicht bereits enthalten sind. Diese Darreichungsform ist nur in Portugal und Spanien erhältlich.

Zudem wird in Portugal, wo dieses Problem weiterhin präsent ist, die Herausgabe einer Information für medizinisches Fachpersonal (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) an Apotheker vorgeschlagen, um das Bewusstsein für diesen Medikationsfehler zu stärken und die Notwendigkeit zu unterstreichen, Patienten bezüglich der Risiken der Einnahme des Pulvers zu warnen und über die Notwendigkeit der Rekonstitution der Lösung vor der Anwendung zu informieren. Da in Spanien keine Medikationsfehler berichtet wurden und die Packungsbeilage bereits eine Anleitung zur Rekonstitution enthält, ist keine Information an medizinisches Fachpersonal bzw. keine indirekte Information der Patienten gerechtfertigt.

Die Information für medizinisches Fachpersonal soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Zu den Medikationsfehlern
- Zu der Notwendigkeit, Patienten bezüglich der Risiken der Einnahme des Pulvers zu warnen, und
- Zu der Notwendigkeit der Rekonstitution der Lösung vor der Anwendung.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Medikationsfehlern bei der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“ gelangte der PRAC daher zu dem Schluss, dass Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Cyproheptadin enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.



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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Cyproheptadin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Cyproheptadin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieser einheitlichen Beurteilung der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (single PSUR assessment) sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Cyproheptadin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel**

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (Ergänzungen sind fett und unterstrichen, Streichungen sind ~~durchgestrichen~~)

Abschnitt 4.2

**Das Pulver muss vor der Verabreichung der Lösung zum Einnehmen in dem Lösungsmittel aufgelöst werden (siehe auch Abschnitt 4.4).**

Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

**Die Lösung zum Einnehmen muss vor der Verabreichung zubereitet werden: das in dem Beutel enthaltene Pulver muss vor der Anwendung in dem Lösungsmittel aufgelöst werden. Die Einnahme des Pulvers direkt aus dem Beutel ohne vorherige Rekonstitution führt zu einer unvorhersehbaren Dosierung und birgt das Risiko einer Überdosierung mit möglicherweise schwerwiegenden Konsequenzen (siehe auch Abschnitt 4.9).**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**<Bezeichnung des Arzneimittels> sollte niemals in Pulverform ohne vorherige Zubereitung der Lösung zum Einnehmen eingenommen werden. Die Einnahme des Pulvers kann zu einer unvorhersehbaren Dosierung führen und birgt das Risiko einer Überdosierung. Vor der Anwendung ist die Lösung zum Einnehmen stets gemäß den Anweisungen im Abschnitt „Wie ist <Bezeichnung des Arzneimittels> anzuwenden?“ zuzubereiten.**

Wie ist <Bezeichnung des Arzneimittels> anzuwenden?

Falls nicht bereits enthalten, die Methode zur Rekonstitution einfügen:

- 1. Öffnen Sie den Beutel, der das Pulver enthält.**
- 2. Öffnen Sie die Flasche, die die Flüssigkeit enthält, und geben Sie das Pulver aus dem Beutel in die Flasche.**
- 3. Verschließen Sie die Flasche wieder und schütteln Sie sie vorsichtig einige Sekunden lang. Die Lösung ist nun gebrauchsfertig.**
- 4. Füllen Sie den Becher zur Abmessung Ihrer Dosis bis zur vorgesehenen Linie.**

Etikettierung

Umkarton:

Hinweise zur und Art(en) der Anwendung:

**Das Pulver muss vor der Verabreichung in dem Lösungsmittel aufgelöst werden. Packungsbeilage beachten.**

Warnhinweis, dass das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren ist

Den QRD-Satz auf dem Umkarton hervorheben:

*Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.*

Beutel (Pulver):

Weitere Angaben:

**Das Pulver muss vor der Verabreichung in dem Lösungsmittel aufgelöst werden.  
Packungsbeilage beachten.**

**Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.**

Lösungsmittelflasche:

**Das Lösungsmittel zum Auflösen des Pulvers verwenden. Packungsbeilage beachten.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	7. November 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. Januar 2016

## **Παράρτημα Ι**

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

## Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) για την κυπροεπαδίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας κατά τη χορήγηση κυπροεπαδίνης σε μικρά παιδιά (ηλικίας 2 έως 8 ετών). Ο κίνδυνος αυτός αφορά συγκεκριμένα τη φαρμακοτεχνική μορφή «κόνις και διαλύτης για την παρασκευή πόσιμου διαλύματος» και σχετίζεται με την εσφαλμένη χρήση του φαρμάκου λόγω κατάποσης ποικίλων ποσοτήτων κόνεως απευθείας από το σακουλάκι πριν από την παρασκευή του πόσιμου διαλύματος. Συνολικά αναφέρθηκαν 21 σοβαρά και μη σοβαρά περιστατικά τυχαίας έκθεσης παιδιών στην Πορτογαλία. Τα συγκεκριμένα σφάλματα κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής δεν είχαν θανατηφόρα έκβαση για τα παιδιά ούτε προκάλεσαν μόνιμες βλάβες, οι δε ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το φάρμακο ήταν αναστρέψιμες. Παρόλα αυτά, οι νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με την υπερδοσολογία του προϊόντος ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις για τον παιδιατρικό, κυρίως, πληθυσμό.

Για να ενισχυθούν οι προειδοποιήσεις σχετικά με την αποφυγή σφαλμάτων στη χορήγηση του φαρμάκου και να παρασχεθεί καθοδήγηση ως προς την ορθή ανασύσταση του διαλύματος πριν από τη χρήση, απαιτείται, σε περίπτωση που δεν έχει πραγματοποιηθεί ήδη, επικαιροποίηση της περιλήψης χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), του φύλλου οδηγιών χρήσης και της εσωτερικής και εξωτερικής συσκευασίας της κόνεως και του διαλύτη για την παρασκευή πόσιμου διαλύματος κυπροεπαδίνης. Η συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή είναι διαθέσιμη μόνο στην Πορτογαλία και την Ισπανία.

Επιπλέον, όσον αφορά την Πορτογαλία, όπου το ζήτημα δεν έχει ακόμη διευθετηθεί, συνιστάται η αποστολή άμεσης κοινοποίησης (DHPC) προς τους φαρμακοποιούς προκειμένου να ενημερωθούν για τα περιστατικά εσφαλμένης χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής, για την ανάγκη προειδοποίησης των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους κατάποσης της κόνεως όπως και για την ανάγκη ανασύστασης του διαλύματος πριν από τη χρήση. Όσον αφορά την Ισπανία, όπου αφενός δεν σημειώθηκαν περιστατικά εσφαλμένης χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής και, αφετέρου, το φύλλο οδηγιών χρήσης περιέχει ήδη οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση, δεν απαιτείται η αποστολή κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας ή, έμμεσα, προς τους ασθενείς.

Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Μήνυμα σχετικά με την εσφαλμένη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής
- Μήνυμα σχετικά με την ανάγκη προειδοποίησης των ασθενών για τους κινδύνους κατάποσης της κόνεως και
- Μήνυμα σχετικά με την ανάγκη ανασύστασης του διαλύματος πριν από τη χρήση.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την εσφαλμένη χορήγηση της κόνεως και του διαλύτη για την παρασκευή πόσιμου διαλύματος, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κυπροεπαδίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.



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

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

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

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες των εθνικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (οι προσθήκες με έντονη γραφή και υπογράμμιση, οι διαγραφές με διακριτή διαγραφή)

Παράγραφος 4.2

**Η κόνις πρέπει να διαλύεται στον διαλύτη πριν από τη χορήγηση του πόσιμου διαλύματος (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).**

Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί η εξής προειδοποίηση:

**Το πόσιμο διάλυμα πρέπει να παρασκευάζεται πριν από τη χορήγηση: η κόνις που περιέχεται στο σακουλάκι πρέπει να διαλύεται στον διαλύτη πριν από τη χρήση. Η κατανάλωση της κόνεως απευθείας από το σακουλάκι χωρίς ανασύσταση έχει ως αποτέλεσμα απρόβλεπτη δοσολογία και ενέχει κίνδυνο υπερδοσολογίας με δυνητικά σοβαρές επιπτώσεις (βλ. επίσης παράγραφο 4.9)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του φύλλου οδηγιών χρήσης

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Το <ονομασία προϊόντος> δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να καταναλώνεται σε μορφή κόνεως χωρίς να έχει προηγηθεί παρασκευή του πόσιμου διαλύματος. Η κατανάλωση της κόνεως μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα απρόβλεπτη δοσολογία και ενέχει κίνδυνο υπερδοσολογίας. Παρασκευάζετε πάντα το πόσιμο διάλυμα πριν από τη χρήση σύμφωνα με την παράγραφο Πώς να χρησιμοποιήσετε το <ονομασία προϊόντος>.**

Πώς να χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]

Να προστεθεί η μέθοδος ανασύστασης, εάν δεν συμπεριλαμβάνεται ήδη:

- 1. Ανοίξτε το σακουλάκι που περιέχει την κόνι.**
- 2. Ανοίξτε τη φιάλη που περιέχει το υγρό και αδειάστε την κόνι από το σακουλάκι στη φιάλη.**
- 3. Επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη και ανακινείστε ελαφρά για μερικά δευτερόλεπτα. Το διάλυμα είναι έτοιμο για χρήση.**
- 4. Για να υπολογίσετε τη δόση σας γεμίστε τη μεζούρα έως την ενδεδειγμένη γραμμή.**

## Επισήμανση

Εξωτερικό κουτί:

Τρόπος και οδός(οι) χορήγησης:

**Η κόνις πρέπει να διαλύεται στον διαλύτη πριν από τη χορήγηση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.**

Ειδική προειδοποίηση σύμφωνα με την οποία το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

Να αναγραφεί η πρόταση της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων στο εξωτερικό κουτί:

*Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.*

Σακουλάκι (κόνις):

Άλλο:

**Η κόνις πρέπει να διαλύεται στον διαλύτη πριν από τη χορήγηση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.**

**Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.**

Φιάλη διαλύτη:

**Χρησιμοποιήστε τον διαλύτη για να διαλύσετε την κόνι. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	7 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

## **Anexo I**

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

## **Conclusiones científicas**

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

Se han notificado casos de sobredosis en niños (de 2 a 8 años) con ciproheptadina. Este riesgo es consustancial a la forma farmacéutica (polvo y disolvente para solución oral) y se relaciona con el uso inadecuado del fármaco como resultado de la ingestión de cantidades variables del polvo directamente del sobre antes de preparar la solución oral. En total se han notificado 21 casos, graves y no graves, de exposición accidental en niños en Portugal. En los individuos afectados, tales errores de medicación no provocaron la muerte ni dejaron secuelas permanentes; las reacciones adversas graves (RAG) notificadas fueron reversibles. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan trastornos neurológicos y psiquiátricos como consecuencia de la sobredosis del medicamento, especialmente entre la población pediátrica.

A fin de extremar las recomendaciones para evitar que se produzcan errores de medicación y ofrecer unas directrices para la correcta reconstitución de la disolución antes del uso, se deben actualizarla Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP), el prospecto y el acondicionamiento interno y externo en la presentación farmacéutica de ciproheptadina en polvo y disolvente para solución oral, si aún no se incluyen. Esta forma farmacéutica se comercializa solo en Portugal y España.

Además, en Portugal, donde se ha presentado el problema, se ha propuesto distribuir una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC), a fin de concienciar a los farmacéuticos sobre los errores de medicación y la pertinencia de advertir a los pacientes sobre los riesgos de la ingestión directa del polvo y la necesidad de reconstituir la solución antes del uso. En España, dado que no se han detectado errores de medicación y que el prospecto ya incluye instrucciones para la reconstitución, no es necesaria una comunicación a los profesionales sanitarios ni de forma indirecta a los pacientes.

La DHPC debe contener la siguiente información importante:

- sobre los errores de medicación;
- sobre la necesidad de advertir a los pacientes de los riesgos que conlleva la ingestión directa del polvo, y
- sobre la necesidad de reconstituir la solución antes del uso.

Por tanto, a la vista de los datos disponibles sobre los errores de medicación en la presentación farmacéutica en polvo y disolvente para solución oral, el PRAC consideró necesarios estos cambios en la información sobre el producto para los medicamentos que contienen ciproheptadina.

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

## **Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para ciproheptadina, el CMDh considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo ciproheptadina es favorable, sujeta 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 ciproheptadina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)  
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo en **negrita y subrayado**, texto eliminado ~~tachado~~)

Sección 4.2

**El polvo se debe disolver en el disolvente antes de administrar la solución oral (ver también la sección 4.4).**

Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

**La solución oral se debe preparar antes de la administración: el polvo que contiene el sobre se debe disolver en el disolvente antes del uso. El consumo del polvo del sobre directamente, sin la reconstitución previa, hace que la dosis administrada sea impredecible y supone un riesgo de sobredosis con consecuencias potencialmente graves (ver también la sección 4.9).**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del prospecto

Advertencias y precauciones

**La ciproheptadina no se debe nunca ingerir en forma de polvo, sin haber preparado la solución oral. El consumo del polvo directamente hace que la dosis administrada sea impredecible y supone un riesgo de sobredosis. Prepare siempre la solución oral antes del uso, tal como se indica en la sección Cómo usar ciproheptadina.**

Cómo usar la ciproheptadina

Incluir la forma de realizar la reconstitución, si es que no está incluida:

- 1. Abra el sobre que contiene el polvo.**
- 2. Abra el frasco que contiene el líquido y añada el polvo del sobre al frasco.**
- 3. Vuelva a tapar el frasco y agite suavemente durante unos segundos. La solución estará entonces lista para usar.**
- 4. Llene el dosificador hasta la línea correspondiente para medir la dosis.**

Etiquetado

Caja exterior:

Forma y vía(s) de administración

**El polvo se debe disolver en el disolvente antes de la administración. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

Advertencia especial de que el medicamento se debe mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Destacar la frase QRD en la caja exterior:

*Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.*

Sobre (polvo):

Otros:

**El polvo se debe disolver en el disolvente antes de la administración. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.**

Frasco de disolvente:

**Utilice el disolvente para disolver el polvo. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación del acuerdo

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

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet tsüproheptadiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tsüproheptadiini kasutamisel on teatatud üleannustamise juhtudest 2–8-aastastel lastel. See risk on iseloomulik ravimvormile suukaudse lahuse pulber ja lahusti ning on seotud ravimi ebaõige kasutamisega, mis tuleneb pulbri eri koguste neelamisest otse kotikesest enne suukaudse lahuse valmistamist. Portugalis on teatatud kokku 21 raskest ja mitteraskest ebaõige manustamise juhtumist lastele. Need ravivead ei põhjutanud surmajuhumeid ega püsivaid tervisekahjustusi ning tekkinud kõrvalnähud olid pöörduvad. Samas on võimalik, et ravimi üleannustamise tagajärjel tekivad neuroloogilised ja psühhiaatrilised häired, enamasti lastel.

Et muuta rangemaks hoiatusi ravivigade vältimiseks ja anda juhiseid, kuidas lahust enne kasutamist õigesti valmistada, tuleb uuendada tsüproheptadiini suukaudse lahuse pulbri ja lahusti ravimi omaduste kokkuvõtet, pakendi infolehte ning välis- ja sisepakendit, kui need juba ei sisalda asjakohast teavet. Seda ravimvormi turustatakse üksnes Portugalis ja Hispaanias.

Portugalis, kus probleem püsib, on tehtud ettepanek jagada ka olulise ohutusalase teabe kirju tervishoiutöötajatele, et suurendada teadlikkust ravivigadest ja teadvustada vajadust hoiatada patsiente pulbri neelamise riskide eest ning juhendada neid enne ravimi kasutamist lahust valmistama. Hispaanias, kus ravivigadest ei ole teatatud ja pakendi infoleht juba sisaldab lahuse valmistamise juhiseid, ei ole olulise ohutusalase teabe kirju tervishoiutöötajatele ega kaudset patsientide poole pöördumist vaja.

Oluline ohutusualane teave tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmist teavet:

- Ravivead
- Vajadus hoiatada patsiente pulbri neelamise riskidest
- Vajadus valmistada enne kasutamist lahust

Arvestades olemasolevaid andmeid ravimvormiga suukaudse lahuse pulber ja lahusti seotud ravivigade kohta, leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et tsüproheptadiini sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmine on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

## **Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused**

Tsüproheptadiini käsitlevate teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena tsüproheptadiini sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et käesolevas perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tsüproheptadiini sisaldavatele ravimitele soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.



## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes**

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused (lisatav tekst on paksus kirjas ja alla joonitud, kustutatav tekst läbi kriipsutatud)

Lõik 4.2

**Pulber tuleb enne suukaudse lahuse manustamist lahustada lahustis (vt ka lõik 4.4).**

Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Suukaudne lahus tuleb valmistada enne manustamist: kotikeses olev pulber tuleb enne kasutamist lahustada lahustis. Pulbri neelamisel otse kotikesest ilma lahust valmistamata on annus ettearvatu, mis võib põhjustada potentsiaalselt raskete tagajärgedega üleannustamist (vt ka lõik 4.9).**

Muudatused, mis tuleb lisada pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**<Ravimi nimetus>-t ei tohi neelata pulbrina ilma suukaudset lahust valmistamata. Pulbri neelamisel võib annus olla ettearvatu, mis võib põhjustada üleannustamist. Enne kasutamist valmistage suukaudne lahus, järgides lõigu „Kuidas <ravimi nimetus>-t kasutada“ juhiseid.**

Kuidas <ravimi nimetus>-t kasutada

Lisada tuleb järgmine lahuse valmistamise õpetus, kui seda juba ei ole.

**1. Avage pulbrit sisaldav kotike.**

**2. Avage vedelikku sisaldav pudel ja valage pulber kotikesest pudelisse.**

**3. Keerake kork uuesti pudelile ja loksutage ettevaatlikult mõni sekund. Nüüd on lahus kasutamiseks valmis.**

**4. Annuse mõõtmiseks täitke tops õige jooneni.**

Pakendi märgistus

Välispakend:

Manustamisviis ja -tee(d):

**Pulber tuleb enne manustamist lahustada lahustis. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.**

Erihoiatus, et ravimit tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

Järgmine dokumendimalli lause tuleb välispakendil esile tõsta:

*Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.*

Kotike (pulber):

Muu:

**Pulber tuleb enne manustamist lahustada lahustis. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.**

**Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

Lahusti pudel:

**Kasutage pulbri lahustamiseks lahustit. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. aasta septembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine riiklikele pädevatele asutustele:	7. november 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muutmistaotluse):	6. jaanuar 2016

## **Liite I**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt syproheptadiinia koskevista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Syproheptadiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostuksista pienillä (2–8-vuotiailla) lapsilla. Riski koskee nimenomaan lääkemuotoa kuiva-aine ja liuotin oraaliliuosta varten ja liittyy lääkkeen väärään käyttöön, jossa erilaisia määriä kuiva-ainetta on nieltä suoraan annospussista, ennen kuin oraaliliuos on valmistettu. Portugalissa on ilmoitettu yhteensä 21 tapausta, joissa lapsi altistui valmisteelle vahingossa ja joista osa oli vakavia. Näissä tapauksissa lääkitysvirheet eivät aiheuttaneet kuolemaa tai pysyviä jälkiseurauksia, ja ilmoitetut haittavaikutukset olivat palautuvia. Tuotteen yliannostus voi kuitenkin aiheuttaa neurologisia ja psykiatrisia häiriöitä lähinnä lapsille.

Syproheptadiinin, jonka lääkemuoto on kuiva-aine ja liuotin oraaliliuosta varten, valmisteyhteenvedo, pakkausseloste sekä ulko- ja sisäpakkaus on päivitettävä vahvistamalla lääkitysvirheiden välttämistä koskevia varoituksia ja antamalla ohjeita oikeasta tavasta valmistaa liuos käyttövalmiiksi, jos sellaisia varoituksia ja ohjeita ei vielä ole annettu. Kyseistä lääkemuotoa on saatavana ainoastaan Portugalissa ja Espanjassa.

Lisäksi Portugalissa, jossa ongelmaa esiintyy, ehdotetaan suoraan farmaseuteille lähetettävää kirjettä, jossa kerrotaisiin lääkitysvirheistä, kehoitettaisiin varoittamaan potilaita on kuiva-aineen nauttimisen riskeistä ja tähdennettäisiin tarvetta valmistaa liuos käyttövalmiiksi ennen käyttöä. Koska Espanjassa ei havaittu lääkitysvirheitä ja pakkausselosteessa on jo ohjeet tuotteen käyttövalmiiksi saattamista varten, asiasta ei ole tarpeen tiedottaa suoraan terveydenhoidon ammattilaisille tai epäsuorasti potilaille.

Suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävässä kirjeessä on mainittava seuraavat tärkeät seikat:

- lääkitysvirheet
- tarve varoittaa potilaita kuiva-aineen nauttimiseen liittyvistä riskeistä
- tarve valmistaa liuos käyttövalmiiksi ennen käyttöä.

Niinpä PRAC katsoi lääkemuotoa kuiva-aine ja liuotin oraaliliuosta varten koskevien tietojen perusteella, että syproheptadiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

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

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Syproheptadiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että syproheptadiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa, jos valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän turvallisuuskatsausarvioinnin kattamien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Myös muiden EU:ssa tällä hetkellä hyväksytyjen tai tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa käsiteltävien syproheptadiinia sisältävien lääkevalmisteiden osalta CMDh suosittelee, että niidenkin myyntilupia muutetaan vastaavasti.

## **Liite II**

### **Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden tuotetietojen muutokset**



Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisäykset on lihavoitu ja alleviivattu, poistetut kohdat yhiviivattu)

Kohta 4.2

**Kuiva-aine on liuotettava liuottimeen ennen oraaliliuoksen antamista (ks. myös kohta 4.4).**

Kohta 4.4

Seuraava varoitus lisätään:

**Oraaliliuos on saatettava käyttövalmiiksi ennen annostelua. Annospussissa oleva kuiva-aine on liuotettava liuottimeen ennen käyttöä. Käyttövalmiiksi saattamattoman kuiva-aineen nauttiminen suoraan annospussista johtaa ennalta arvaamattomaan annostukseen ja aiheuttaa yliannostuksen ja mahdollisten vakavien seurausten riskin (ks. myös kohta 4.9).**

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Varoitukset ja varotoimet

**<Valmistetta> ei saa koskaan nauttia kuiva-aineen muodossa. Oraaliliuos on saatettava käyttövalmiiksi ennen käyttöä. Kuiva-aineen nauttiminen voi johtaa ennalta arvaamattomaan annostukseen ja aiheuttaa yliannostuksen riskin. Valmista oraaliliuos aina ennen käyttöä kohdassa Miten <valmisteen nimi> käytetään? annettujen ohjeiden mukaisesti.**

Miten <valmisteen nimi> käytetään?

Lisätään käyttövalmiiksi saattamista koskevat ohjeet, jollei sellaisia vielä ole:

- 1. Avaa kuiva-ainetta sisältävä annospussi.**
- 2. Avaa nestettä sisältävä pullo ja kaada annospussin sisältö pulloon.**
- 3. Sulje pullon korkki ja sekoita hetki varovasti. Liuos on käyttövalmis.**
- 4. Mittaa annos täyttämällä lääkelasi oikeaan mittaviivaan saakka.**

Myyntipäällysmerkinnät

Ulkopakkaus:

Antotapa ja tarvittaessa antoreitti (antoreitit):

**Kuiva-aine on liuotettava liuottimeen ennen käyttöä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**

Erityisvaroitus valmisteen säilyttämisestä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä

Seuraava virke tuodaan selvästi esiin ulkopakkauksessa:

*Ei lasten ulottuville eikä näkyville.*

Annospussi (kuiva-aine):

Muuta:

**Kuiva-aine on liuotettava liuottimeen ennen käyttöä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**

**Ei lasten ulottuville eikä näkyville.**

Liuotinpullo:

**Liuota kuiva-aine tähän liuottimeen. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh: n päätöksen hyväksyminen:	CMDh: n kokous syyskuussa 2015
Sopimuksen liitteiden käännosten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7. marraskuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6. tammikuuta 2016

## **Annexe I**

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

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la cyproheptadine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Des cas de surdosage chez de jeunes enfants (âgés de 2 à 8 ans) ont été rapportés avec la cyproheptadine. Ce risque est spécifique à la forme pharmaceutique «poudre et solvant pour solution injectable» et concerne une mauvaise utilisation du médicament résultant de l'ingestion de quantités variables de poudre directement depuis le sachet avant la préparation de la solution buvable. Au total, 21 cas graves et non graves d'exposition accidentelle impliquant un enfant ont été signalés au Portugal. Pour les individus concernés, ces erreurs de médication n'ont pas conduit au décès, ou n'ont pas causé de séquelles permanentes, et les effets indésirables du médicament (EI) rapportés se sont avérés réversibles. Néanmoins, les troubles neurologiques et psychiatriques associés à un surdosage du médicament ont des conséquences potentielles, essentiellement dans les groupes d'âge pédiatriques.

Afin de renforcer les mises en garde destinées à éviter l'occurrence d'erreurs de médication et à fournir des orientations sur la façon de reconstituer correctement la solution avant utilisation, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'emballage intérieur et extérieur doivent être mis à jour dans la forme pharmaceutique «poudre et solvant pour solution injectable» de la cyproheptadine, si ce n'est pas déjà fait. Cette forme pharmaceutique n'est disponible qu'au Portugal et en Espagne.

Par ailleurs, au Portugal, où le problème est présent, la diffusion d'une communication directe aux professionnels de la santé (CDPS) destinée aux pharmaciens est proposée pour faire prendre conscience des erreurs de médication, de la nécessité d'avertir les patients sur les risques liés à l'ingestion de la poudre et de la nécessité de reconstituer la solution avant utilisation. En Espagne, étant donné que des erreurs de médication n'ont pas été détectées et que la notice comprend déjà des instructions sur la reconstitution, aucune communication directe aux professionnels de la santé ou indirecte aux patients n'est nécessaire.

La CDPS devra contenir les messages clés suivants:

- potentiel d'erreurs de médication
- nécessité d'avertir sur les risques liés à l'ingestion de la poudre et
- nécessité de reconstituer la solution avant utilisation.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant les erreurs de médication avec la forme pharmaceutique «poudre et solvant pour solution injectable», le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant de la cyproheptadine s'imposaient.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

Le CMDh a abouti à la conclusion que les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres

médicaments contenant de la cyproheptadine sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

## **Annexe II**

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



Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est **en gras et souligné** et le texte supprimé est ~~barré~~)

Rubrique 4.2

**La poudre doit être dissoute dans le solvant avant administration de la solution buvable (voir également rubrique 4.4).**

Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

**La solution buvable doit être préparée avant administration: la poudre contenue dans le sachet doit être dissoute dans le solvant avant utilisation. Le fait de consommer la poudre directement depuis le sachet sans reconstitution conduit à une dose imprévisible et entraîne un risque de surdosage avec potentiellement des conséquences graves (voir également rubrique 4.9).**

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

Mises en garde et précautions

**<Nom du produit> ne doit jamais être ingéré sous forme de poudre sans préparation de la solution buvable. La consommation de la poudre peut conduire à une dose imprévisible et entraîne un risque de surdosage. Préparer toujours la solution buvable avant utilisation comme indiqué dans la rubrique Comment utiliser <nom du produit>.**

Comment utiliser <nom du produit>?

Insérer la méthode de reconstitution, si ce n'est pas déjà fait:

- 1. Ouvrez le sachet qui contient la poudre.**
- 2. Ouvrez le flacon qui contient le liquide et versez la poudre du sachet dans le flacon.**
- 3. Rebouchez le flacon et agitez délicatement pendant quelques secondes. La solution est à présent prête à l'emploi.**
- 4. Remplissez le gobelet doseur jusqu'à la graduation correspondant à votre dose.**

Étiquetage

Emballage extérieur:

Mode et voie(s) d'administration:

**La poudre doit être dissoute dans le solvant avant administration. Lire la notice avant utilisation.**

Mise en garde spéciale indiquant que le médicament doit être conservé hors de portée et de vue des enfants

Mettre en évidence la phrase QRD sur l'emballage extérieur:

*Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.*

Sachet (poudre):

Autre:

**La poudre doit être dissoute dans le solvant avant administration. Lire la notice avant utilisation.**

**Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.**

Flacon contenant le solvant:

**Utiliser le solvant pour dissoudre la poudre. Lire la notice avant utilisation.**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de l'accord

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

**Dodatak I**

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

## **Znanstveni zaključci**

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

Pri primjeni ciproheptadina prijavljeni su slučajevi predoziranja u mlađe djece (u dobi od 2 do 8 godina). Ovaj je rizik specifičan za farmaceutski oblik praška i otapala za oralnu otopinu, a povezuje se s pogrešnom primjenom lijeka koja je rezultat unosa različitih količina praška izravno iz vrećice prije pripreme oralne otopine. U Portugalu je prijavljen ukupno 21 slučaj slučajnog izlaganja djece, pri čemu su neki slučajevi bili ozbiljni, a neki ne. Te medikacijske pogreške nisu uzrokovale smrt niti trajne posljedice u zahvaćenih pojedinaca, a prijavljene nuspojave lijeka bile su reverzibilne. Bez obzira na to, moguće su posljedice u vidu neuroloških i psihijatrijskih poremećaja povezanih s predoziranjem lijekom većinom u grupi bolesnika pedijatrijskog uzrasta.

Radi jačanja upozorenja s ciljem izbjegavanja pojava medikacijskih pogrešaka i davanja smjernica o pravilnoj rekonstituciji otopine prije uporabe, treba ažurirati sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC), uputu o lijeku (PL) kao i vanjsko i unutarnje pakiranje za ciproheptadin u farmaceutskom obliku praška i otapala za oralnu otopinu, ako to već nije uključeno. Ovaj farmaceutski oblik dostupan je samo u Portugalu i Španjolskoj.

Nadalje, u Portugalu, gdje je ovaj problem aktualan, predlaže se distribucija izravne obavijesti zdravstvenim radnicima (DHPC) za ljekarnike kako bi se podigla svijest o medikacijskim pogreškama i potrebi upozorenja bolesnika na rizik uzimanja praška te potrebi rekonstitucije otopine prije primjene. Budući da u Španjolskoj nisu otkrivene medikacijske pogreške, a uputa o lijeku već sadrži upute o rekonstituciji, nije potrebna obavijest zdravstvenim radnicima ili neizravna obavijest bolesnicima.

DHPC treba sadržavati sljedeće glavne poruke:

- o medikacijskim pogreškama
- o potrebi upozorenja bolesnika na rizike uzimanja praška i
- o potrebi rekonstitucije otopine prije primjene.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke u vezi s medikacijskim pogreškama pri primjeni farmaceutskog oblika praška i otapala za oralnu otopinu, PRAC je zaključio da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže ciproheptadin opravdane.

CHMP 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 ciproheptadin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar ciproheptadin 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 ciproheptadin.

## **Dodatak II**

### **Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova**

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

Dio 4.2

**Prašak se mora otopiti u otapalu prije primjene oralne otopine (vidjeti također dio 4.4).**

Dio 4.4:

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

**Prije primjene mora se pripremiti oralna otopina: prašak iz vrećice treba otopiti u otapalu prije primjene. Uzimanje praška izravno iz vrećice bez prethodne rekonstitucije dovodi do nepredvidivog doziranja i predstavlja rizik predoziranja s potencijalnim ozbiljnim posljedicama (vidjeti također dio 4.9).**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku**

Upozorenja i mjere opreza

**<Naziv lijeka> se ne smije nikada unositi u obliku praška bez pripreme oralne otopine. Unos praška može dovesti do nepredvidivog doziranja i predstavlja rizik od predoziranja. Uvijek pripremite oralnu otopinu prije primjene kako je navedeno u dijelu Kako primjenjivati <naziv lijeka>.**

Kako primjenjivati <naziv lijeka>

Dodajte metodu rekonstitucije, ako već nije navedena:

- 1. Otvorite vrećicu koja sadrži prašak.**
- 2. Otvorite bocu koja sadrži tekućinu i isipajte prašak iz vrećice u bocu.**
- 3. Ponovno zatvorite bocu i pažljivo je protresite nekoliko sekundi. Sada je otopina spremna za primjenu.**
- 4. Napunite čašu do naznačene crte kako biste izmjerili dozu.**

**Označivanje**

Vanjsko pakiranje:

Način i put(evi) primjene:

**Prašak se mora otopiti u otapalu prije primjene. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.**

Posebno upozorenje o čuvanju lijeka izvan pogleda i dohvata djece

Istaknite standardnu QRD rečenicu na vanjskom pakiranju:

*Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.*



Vrećica (prašak):

Ostalo:

**Prašak se mora otopiti u otapalu prije primjene. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.**

**Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.**

Boca s otapalom:

**Upotrijebite otapalo kako biste otopili prašak. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.**

### **Dodatak III**

#### **Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

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

**I. melléklet**

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

## Tudományos következtetések

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

Kisgyermekeknél (2-8 évesek) a ciproheptadin alkalmazásával kapcsolatosan túladagolás eseteiről számoltak be. Ez a kockázat specifikus a por és oldószer belsőleges oldathoz gyógyszerformára, és a helytelen gyógyszerhasználattal függ össze, amely a belsőleges oldat elkészítése előtt, közvetlenül a tasakból a por változó mennyiségének elfogyasztásából adódik. Portugáliában összességében 21 súlyos és nem súlyos, véletlen expozíció esetéről számoltak be gyermekeknél. Az érintett gyermekeknél ezek a gyógyszerelési hibák nem okoztak halált vagy tartós szövődményeket, és a jelentett gyógyszer-mellékhatások reverzibilisek voltak. Ennek ellenére a készítmény túladagolásával összefüggő neurológiai és pszichiátriai betegségeknek potenciális következményei lehetnek főként a pediátriai korcsoportokban.

A gyógyszerelési hibák előfordulásának elkerülésére utaló figyelmeztetések erősítése, valamint az alkalmazás előtt az oldat helyes elkészítésére vonatkozó utasítások leírásának megadása céljából frissíteni kell az alkalmazási előírást, a betegtájékoztatót, valamint a külső és belső csomagolást a por és oldószer belsőleges oldathoz gyógyszerformájú ciproheptadin tartalmú készítmények esetében, ha azok még nem tartalmazzák a fentieket. Ez a gyógyszerforma kizárólag Portugáliában és Spanyolországban kapható.

Továbbá Portugáliában, ahol az ügy folyamatban van, javasolják az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás (DHPC) terjesztését a gyógyszerészek részére, hogy felhívják a figyelmet a gyógyszerelési hibákra, valamint annak szükségességére, hogy figyelmeztessék a betegeket a por elfogyasztásának veszélyeire és az alkalmazás előtt az oldat elkészítésének szükségességére. Spanyolországban, mivel nem fedtek fel gyógyszerelési hibákat, és a betegtájékoztató már tartalmaz utasításokat a feloldásra vonatkozóan, nem indokolt az egészségügyi szakemberek vagy közvetve a betegek tájékoztatása.

Az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásnak az alábbi fő információkat kell tartalmaznia:

- A gyógyszerelési hibákról
- A por elfogyasztásának kockázataival kapcsolatosan a betegek figyelmeztetésének szükségességéről, valamint
- Az alkalmazás előtt az oldat elkészítésének szükségességéről.

Ezért a por és oldószer belsőleges oldathoz gyógyszerforma esetén a gyógyszerelési hibákkal kapcsolatosan rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy vélte, hogy a ciproheptadin tartalmú készítmények kísérőiratainak módosítása indokolt volt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

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

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

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai**

**Az alkalmazási előírás megfelelő pontjaiban szükséges módosítások (kiegészítések vastag betűkkel és aláhúzva, törlések áthúzva)**

4.2 pont

**A belsőleges oldat beadása előtt a port fel kell oldani az oldószerben (lásd a 4.4 pontot is).**

4.4 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

**A belsőleges oldatot el kell készíteni a beadás előtt: a tasakban található port használat előtt fel kell oldani az oldószerben. A pornak közvetlenül a tasakból, feloldás nélkül történő elfogyasztása kiszámíthatatlan adagoláshoz vezet, és túladagolás kockázatát hordozza magában, súlyos szövődmények lehetőségével (lásd a 4.9 pontot is).**

**A betegájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

**A <gyógyszer fantázianeve>-t soha nem szabad por formájában, a belsőleges oldat elkészítése nélkül elfogyasztani. A por elfogyasztása kiszámíthatatlan adagoláshoz vezethet, és a túladagolás kockázatát hordozza magában. Használat előtt mindig készítse el a belsőleges oldatot a „Hogyan kell alkalmazni a <gyógyszer fantázianeve>-t?” pont szerint.**

Hogyan kell alkalmazni a [gyógyszer fantázianeve]-t?

Illessze be a feloldás módját, ha még nem tartalmazza:

- 1. Nyissa ki a port tartalmazó tasakot.**
- 2. Nyissa ki a folyadékot tartalmazó tartályt, és öntse a port a tasakból a tartályba.**
- 3. Zárja le a tartályt újra és óvatosan rázza néhány másodpercig. Az oldat most készen áll a használatra.**
- 4. Töltse fel a mérőpoharat a megfelelő vonalig, hogy kimérje az Ön adagját.**

Címkeszöveg

Külső doboz:

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja(i):

**A port az alkalmazás előtt fel kell oldani az oldószerben. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!**

Külön figyelmeztetés, mely szerint a gyógyszert gyermekektől elzárva kell tartani

Emelje ki a QRD mondatot a külső dobozon:

*A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!*



Tasak (por):

Egyéb

**A port az alkalmazás előtt fel kell oldani az oldószerben. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

**A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!**

Oldószer tartály:

**Használja az oldószert a por feloldásához. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

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

## **Allegato I**

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

## **Conclusioni scientifiche**

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

Sono stati riferiti casi di sovradosaggio in pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e 8 anni) con ciproeptadina. Il rischio riguarda nello specifico la forma farmaceutica in polvere e solvente per soluzione orale ed è correlato all'impiego non corretto del medicinale, derivante dall'ingestione di un quantitativo variabile di polvere direttamente dalla bustina prima della preparazione della soluzione orale. In totale, sono stati riferiti in Portogallo 21 casi gravi e non gravi di esposizione accidentale in un paziente pediatrico. Gli errori terapeutici non hanno provocato il decesso nei pazienti interessati né hanno avuto sequele permanenti, e le reazioni avverse riferite sono state reversibili. Nonostante ciò, il sovradosaggio del medicinale può avere conseguenze con disturbi neurologici e psichiatrici, per lo più nei gruppi in età pediatrica.

Per rafforzare le avvertenze allo scopo di evitare il verificarsi di errori terapeutici e fornire indicazioni sulla corretta ricostituzione della soluzione prima dell'uso, il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), il foglio illustrativo e la confezione interna ed esterna devono essere aggiornati nella forma farmaceutica polvere e solvente per soluzione orale per ciproeptadina, sempre che tali indicazioni non siano già incluse. La forma farmaceutica in questione è disponibile soltanto in Portogallo e Spagna.

In Portogallo, inoltre, dove è in corso una discussione al riguardo, è stato proposto di distribuire ai farmacisti una comunicazione diretta per gli operatori sanitari (DHPC), per sensibilizzare il pubblico sul rischio di errore terapeutico e sulla necessità di avvertire i pazienti del rischio di ingestione della polvere, oltre che sulla necessità di ricostituire la soluzione prima dell'uso. In Spagna, poiché non sono stati rilevati errori terapeutici e il foglio illustrativo include già istruzioni sulla ricostituzione, non sono previste comunicazioni agli operatori sanitari o indirettamente ai pazienti.

La DHPC deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- errori terapeutici
- necessità di avvertire i pazienti in merito ai rischi di ingestione della polvere
- necessità di ricostituire la soluzione prima dell'uso.

Pertanto, in considerazione dei dati disponibili concernenti gli errori di medicazione con la forma farmaceutica in polvere e solvente per soluzione orale, il PRAC ha ritenuto che fosse necessario modificare le informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti ciproeptadina.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio**

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

Il CMDh ha concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione del singolo PSUR devono essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni

all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti ciproeptadina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE, siano modificate di conseguenza.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i  
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (le aggiunte sono riportate in grassetto e sottolineate, le cancellature sono ~~barrate~~)

Paragrafo 4.2.

**La polvere dev'essere sciolta nel solvente prima della somministrazione della soluzione orale (vedere anche il paragrafo 4.4).**

Paragrafo 4.4.

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

**La soluzione orale deve essere preparata prima della somministrazione: la polvere contenuta nella bustina deve essere sciolta nel solvente prima dell'uso. Il consumo della polvere direttamente dalla bustina, senza procedere alla ricostituzione, dà luogo a un dosaggio non prevedibile e al rischio di sovradosaggio, con potenziali gravi conseguenze (vedere anche il paragrafo 4.9).**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

Avvertenze e precauzioni

**<Nome del prodotto> non deve mai essere ingerito in polvere senza essere ricostituito in soluzione orale. Il consumo della polvere può dar luogo a un dosaggio non prevedibile e al rischio di sovradosaggio. Preparare sempre la soluzione orale prima dell'uso come indicato nel paragrafo Come usare <nome del prodotto>.**

Come usare <nome del prodotto>

Inserire il metodo di ricostituzione, se non già descritto:

- 1. Aprire la bustina contenente la polvere.**
- 2. Aprire il flacone contenente il liquido e versare la polvere dalla bustina nel flacone.**
- 3. Richiudere il flacone e mescolare delicatamente per qualche secondo. A questo punto la soluzione è pronta per l'uso.**
- 4. Riempire il dosatore fino alla linea corretta per misurare la dose.**

Etichettatura

Astuccio esterno:

Modo e via(e) di somministrazione:

**La polvere dev'essere sciolta nel solvente prima della somministrazione. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**

Avvertenza particolare che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

Evidenziare la frase QRD sull'astuccio esterno:

*Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.*



Bustina (polvere):

Altro:

**La polvere dev'essere sciolta nel solvente prima della somministrazione. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**

**Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Flacone con solvente:

**Usare il solvente per sciogliere la polvere. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**

### **Allegato III**

**Calendario per l'attuazione del presente parere**

## Calendario per l'attuazione del parere

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

**I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

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

Mažų vaikų (2–8 metų) populiacijoje užregistruota ciproheptadino perdozavimo atvejų. Tokią riziką kelia tik vienos farmacinės formos vaistinis preparatas, t. y. milteliai ir tirpiklis geriamajam tirpalui, ir ji susijusi su netinkamu vaisto vartojimu, t. y. vaistinis preparatas vartojamas neparuošus geriamojo tirpalo, nuryjant skirtingus miltelių kiekius tiesiai iš paketėlio. Iš viso Portugalijoje užregistruota 21 sunkus ir nesunkus vaiko atsitiktinės ekspozicijos atvejis. Paveiktų individų atveju atveju šios gydymo vaistais klaidos nebuvo mirtinos ir nesukėlė ilgalaikių pasekmių, o nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo laikinos. Vis dėlto šio vaisto perdozavimas, dažniausiai vaikams, gali turėti pasekmių, t. y. sukelti neurologinių ir psichikos sutrikimų.

Siekiant atkreipti didesnę dėmesį į įspėjimus, kuriais siekiama užkirsti kelią gydymo klaidoms, ir patarti, kaip tinkamai paruošti tirpalą, prieš vartojant šį vaistinį preparatą, reikėtų atnaujinti informaciją, pateikiamą ciproheptadino miltelių ir tirpiklio geriamajam tirpalui preparato charakteristikų santraukoje, pakuotės lapelyje ir ant išorinės bei vidinės pakuotės, jeigu tokia informacija dar neįtraukta į šiuos informacinius dokumentus. Šios farmacinės formos vaistinių preparatų galima įsigyti tik Portugalijoje ir Ispanijoje.

Be to, Portugalijoje, kur šiuo metu sprendžiamas šis klausimas, siūloma vaistininkams išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), siekiant didinti informuotumą apie šią gydymo klaidą ir būtinybę įspėti pacientus dėl rizikos, kylančios geriant miltelius, taip pat apie būtinybę prieš vartojant šį vaistinį preparatą paruošti tirpalą. Kadangi Ispanijoje gydymo klaidų atvejų nenustatyta ir pakuotės lapelyje jau nurodyta, kaip paruošti tirpalą, siūsti pranešimą sveikatos priežiūros specialistams ar netiesiogiai informuoti apie tai pacientus nėra pagrindo.

Tiesioginiame pranešime sveikatos priežiūros specialistams turėtų būti pateikiama tokia pagrindinė informacija:

- informacija apie gydymo klaidas;
- informacija apie būtinybę įspėti pacientus dėl rizikos, kylančios geriant miltelius, ir
- informacija apie būtinybę prieš vartojant vaistinį preparatą paruošti tirpalą.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su gydymo klaidomis vartojant miltelių ir tirpiklio geriamajam tirpalui formos vaistą, PRAC nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproheptadino, informacinius dokumentus.

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

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

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

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

tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

## **II priedas**

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

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (informacija, kuria tekstas papildomas, yra išryškinta ir pabraukta, išbraukiama informacija ~~pabraukta~~)**

4.2 skyrius

**Prieš vartojant geriamąjį tirpalą, miltelius būtina ištirpinti tirpiklyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).**

4.4 skyrius

Tekstą reikia papildyti tokiu įspėjimu:

**Prieš vartojant vaistinį preparatą, būtina paruošti geriamąjį tirpalą: prieš vartojant paketėlyje esančius miltelius reikia ištirpinti tirpiklyje. Neparuošus tirpalo ir vartojant miltelius tiesiai iš paketėlio, neįmanoma numatyti, kokia vaistinio preparato dozė patenka į paciento organizmą, dėl to kyla vaistinio preparato perdozavimo, kuris gali turėti rimtų pasekmių, pavojus (taip pat žr. 4.9 skyrių).**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

**<Vaistinio preparato pavadinimas> niekada negalima nuryti miltelių forma, neparuošus geriamojo tirpalo. Vartojant miltelių, į paciento organizmą gali patekti nenuspėjama vaisto dozė, o tai kelia perdozavimo pavojų. Prieš vartodami šį vaistą, visada paruoškite geriamąjį tirpalą, kaip nurodyta skyriuje „Kaip vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>“.**

Kaip vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>

Papildykite šį skyrių informacija, kaip paruošti geriamąjį tirpalą, jeigu tokia informacija dar nepateikta:

- 1. Atplėškite paketėlį, kuriame yra miltelių.**
- 2. Atidarykite buteliuką, kuriame yra skysčio ir supilkite į jį miltelius iš paketėlio.**
- 3. Vėl uždarykite buteliuką ir švelniai plakite jį kelias sekundes. Dabar tirpalas jau paruoštas vartoti.**
- 4. Pripildykite taurelę iki atitinkamo brūkšnio, žyminčio jums paskirtą vaisto dozę.**

Ženklinimas

Išorinė dėžutė:

Vartojimo metodas ir būdas (-ai)

**Prieš vartojant miltelius būtina ištirpinti tirpiklyje. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

Specialus įspėjimas, kad vaistinį preparatą būtina laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Išryškinkite QRD šablono sakinį ant išorinės dėžutės:

*Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.*



Paketėlis (milteliai):

Kita:

**Prieš vartojant miltelius būtina ištirpinti tirpiklyje. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

**Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

Tirpiklio buteliukas:

**Ištirpinkite miltelius šiame tirpiklyje. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2015 m. rugsėjo mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. lapkričio 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. sausio 6 d.

**I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*PRAC*) novērtējuma ziņojumu par periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (*PADZ*) par ciproheptadīnu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Attiecībā uz ciproheptadīnu ir ziņots par pārdozēšanas gadījumiem maziem bērniem (vecumā no diviem līdz astoņiem gadiem). Šis risks ir raksturīgs zāļu formai, kas ir pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, un to saista ar zāļu nepareizu lietošanu, ko izraisa dažāda pulvera daudzuma apēšana tieši no paciņas pirms iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanas. Kopumā Portugālē ir ziņots par 21 smagu un vieglu gadījumu, kad bērns nejauši ir pakļauts zāļu iedarbībai. Cietušajiem šis kļūdas zāļu lietošanā neizraisīja nāvi vai paliekošas sekas, kā arī ziņotās nevēlamās blakusparādības bija atgriezeniskas. Tomēr ir iespējamās neiroloģisku un psihiatrisku traucējumu sekas saistībā ar zāļu pārdozēšanu, jo īpaši pediatriskās vecuma grupās.

Lai pastiprinātu brīdinājumus un izvairītos no zāļu lietošanas kļūdu atkārtošanās, kā arī sniegtu norādījumus par pareizu šķīduma atšķaidīšanu pirms lietošanas, ciproheptadīna zāļu formai pulverim un šķīdinātājam iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ir jāatjaunina zāļu apraksts un lietošanas instrukcija, kā arī ārējais un iekšējais iepakojums, ja tie jau nav iekļauti. Šī zāļu forma ir pieejama tikai Portugālē un Spānijā.

Turklāt Portugālē, kur problēma ir aktuāla, ir ierosināts izplatīt farmaceitiem vēstuli veselības aprūpes speciālistam, lai veicinātu informētību par zāļu lietošanas kļūdu, ka arī nepieciešamību brīdināt pacientus par pulvera apēšanu un nepieciešamību pirms lietošanas šķīdumu atšķaidīt. Tā kā Spānijā nav konstatētas zāļu lietošanas kļūdas un lietošanas instrukcijā jau ir iekļautas instrukcijas par atšķaidīšanu, nav nepieciešama komunikācija ar veselības aprūpes speciālistiem vai netieši pacientiem.

Vēstulē veselības aprūpes speciālistam jāiekļauj šāda būtiska informācija:

- par zāļu lietošanas kļūdām;
- par nepieciešamību brīdināt pacientus par pulvera apēšanas riskiem;
- par nepieciešamību pirms lietošanas šķīdumu atšķaidīt.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par zāļu lietošanas kļūdām saistībā ar zāļu formu pulveri un šķīdinātāju iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas ciproheptadīnu saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka šī *PADZ* vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi.. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur ciproheptadīnu, 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 (papildinājumi treknrakstā un pasvītroti, dzēstais teksts ir caursvītrots)**

4.2. apakšpunkts

**Pirms iekšķīgi lietojama šķīduma lietošanas pulveris ir jāizšķīdina šķīdinātājā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).**

4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums.

**Pirms lietošanas jāsaņemas iekšķīgi lietojams šķīdums — pirms lietošanas paciņā esošais pulveris ir jāizšķīdina šķīdinātājā. Ja pulveri apēd tieši no paciņas bez atšķaidīšanas, ievadītā deva nav paredzama un iespējams pārdozēšanas risks ar iespējamām smagām sekām (skatīt arī 4.9. apakšpunktu).**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**<Zāļu nosaukums> nekad nedrīkst norīt pulvera formā pirms iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanas. Apēdot pulveri, deva nav paredzama un iespējams pārdozēšanas risks. Vienmēr pirms lietošanas sagatavojiet iekšķīgi lietojamu šķīdumu atbilstoši punktā "Kā lietot <zāļu nosaukums>" sniegtajiem norādījumiem .**

Kā lietot <zāļu nosaukums>

Pievienot atšķaidīšanas metodi, ja tā jau nav ietverta:

- 1. Atveriet paciņu, kas satur pulveri.**
- 2. Atveriet pudeli, kas satur šķīdumu, un ieberiet pulveri no paciņas pudelē.**
- 3. Aizvākojiet pudeli un dažas sekundes uzmanīgi samaisiet. Tagad šķīdums ir gatavs lietošanai.**
- 4. Lai nomērītu devu, piepildiet mērtraucīnu līdz pareizajai līnijai.**

**Marķējums**

Ārējais iepakojums

Lietošanas un ievadīšanas veids(-i):

**Pirms lietošanas pulveris ir jāizšķīdina šķīdinātājā. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

Īpaši brīdinājumi par zāļu uzglabāšanu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

Uz ārējā iepakojuma iezīmējiet ORD teikumu:

*Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.*

Paciņa (pulveris):

Cita:

**Pirms lietošanas pulveris ir jāizšķīdina šķīdinātājā. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

**Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**

Šķīdinātāja pudele:

**Pulvera izšķīdināšanai lietojiet šķīdinātāju. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**



**III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

## Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada septembrī <i>CMDh</i> sanāksmē
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 7. novembrī
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 6. janvārī

## **Anness I**

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

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

Każijiet ta' doża eċċessiva fi tfal żgħar (li għandhom bejn sentejn u 8 snin) ġew irrapportati b'cyproheptadine. Ir-riskju huwa speċifiku għall-għamla farmaċewtika 'trab' u 'solvent għal soluzzjoni orali', u għandu x'jaqsam mal-użu hażin tal-medicina li jirriżulta mill-ingestjoni ta' ammonti varjabbli ta' trab direttament mill-qartas qabel il-preparazzjoni tas-soluzzjoni orali. B'kollox, ġew irrapportati 21 każ serju u mhux serju ta' esponiment aċċidentali għal tifel/tifla fil-Portugall. Għall-individwi affettwati, dawn l-iżbalji fil-medicina ma kkawżawx mwiet, jew konsegwenzi permanenti, u r-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) irrapportati kienu reversibbli. Madankollu, hemm konsegwenzi potenzjali ta' disturbi newroloġiċi u psikjatriċi assoċjati ma' doża eċċessiva tal-prodott fil-biċċa l-kbira tal-gruppi tal-età pedjatrika.

Sabiex jissaħħu t-twissijiet biex tiġi evitata l-okkorrenza ta' żbalji fil-medicina biex tingħata gwida dwar ir-rikostituzzjoni tajba tas-soluzzjoni qabel l-użu, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC), il-Fuljett ta' Tagħrif (PL) u l-pakkett ta' barra u ta' ġewwa għandhom jiġu aġġornati fl-għamla farmaċewtika 'trab' u 'solvent għal soluzzjoni orali' għal cyproheptadine, jekk mhumiex diġà inkuzi. Din l-għamla farmaċewtika hija disponibbli biss fil-Portugall u Spanja.

Barra minn hekk, fil-Portugall, fejn il-kwistjoni għadha għaddejja, huwa propost li tintbagħat komunikazzjoni diretta tal-professjonisti fil-kura tas-saħħa (DHPC) lill-ispjara biex jizjed l-għarfien dwar l-iżball fil-medicina u l-ħtieġa li l-pazjenti jiġu avzati dwar ir-riskji ta' ingestjoni tat-trab, u l-ħtieġa ta' rikostituzzjoni tas-soluzzjoni qabel l-użu. Fi Spanja, peress li ma nstabux żbalji fil-medicina u l-fuljett ta' tagħrif diġà jinkludi struzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni, mhija ġġustifikata l-ebda komunikazzjoni lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa jew indirettament lill-pazjenti.

Id-DHPC għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Dwar l-iżbalji fil-medicina
- Dwar il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu avzati dwar ir-riskji ta' ingestjoni tat-trab, u
- Dwar il-ħtieġa ta' rikostituzzjoni tas-soluzzjoni qabel l-użu.

Għalhekk, fid-dawl tad-data disponibbli rigward l-iżbalji fil-medicina bl-għamla farmaċewtika 'trab' u 'solvent għal soluzzjoni orali', il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom cyproheptadine, kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal cyproheptadine, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva cyproheptadine huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom cyproheptadine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti

għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

## **Anness II**

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

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (żidiet b'tipa grassa u sottolinjati, tħassir bl-~~ingassar~~)**

Sezzjoni 4.2

**I t-trab għandu jinħall fis-solvent qabel l-għoti tas-soluzzjoni orali (ara wkoll sezzjoni 4.4).**

Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

**Is-soluzzjoni orali għandha tiġi ppreparata qabel l-għoti: it-trab inkluż fil-qartas għandu jinħall fis-solvent qabel l-użu. Jekk it-trab jiġi kkunsmat direttament mill-qartas mingħajr rikostituzzjoni, dan iwassal għal dożaġġ imprevedibbli u jgħib miegħu riskju ta' dożaġġ eċċessiv b'konsegwenzi potenzjalment serji (ara wkoll sezzjoni 4.9).**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

**<Isem il-prodott> ma għandu qatt jinbela' fl-għamla ta' trab mingħajr il-preparazzjoni tas-soluzzjoni orali. Il-konsum tat-trab jista' jwassal għal dożaġġ imprevedibbli u jgħib miegħu riskju ta' doża eċċessiva. Dejjem ipprepara s-soluzzjoni orali qabel l-użu kif indikat fis-sezzjoni Kif għandek tuża <isem il-prodott>.**

Kif għandek tuża <isem il-prodott>

Dañħal il-metodu ta' rikostituzzjoni, jekk mhuwiex diġà inkluż:

- 1. Iftaħ il-qartas li fih it-trab.**
- 2. Iftaħ il-flixxkun li fih il-likwidu u waddab it-trab tal-qartas għol-flixxkun.**
- 3. Erġa' aqħlaq il-flixxkun u dawwar bil-mod għal ftit sekondi. Issa s-soluzzjoni hija lesta għall-użu.**
- 4. Imla t-tazza sal-linja korretta biex tkejjel id-doża tiegħek.**

Tikkettar

Pakkett ta' barra:

Mod ta' kif u mnejn jingħata:

**I t-trab għandu jinħall fis-solvent qabel l-għoti. Agra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.**

Twissija speċjali li l-prodott medicinali għandu jinżamm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

Enfasizza s-sentenza tal-ORD fuq il-kartuna ta' barra:

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Qartas (trab):

Oħrajn:

**It-trab għandu jinħall fis-solvent qabel l-għoti. Agra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.**

**Żomm fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.**

Flixkun tas-solvent:

**Uża s-solvent biex tħoll it-trab. Agra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.**



### **Anness III**

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

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	7 ta' Novembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (preżentazzjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Jannar 2016

## **Bijlage I**

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

## **Wetenschappelijke conclusies**

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

Er zijn gevallen van overdosering bij jonge kinderen (van 2 tot 8 jaar oud) gemeld bij gebruik van cyproheptadine. Dit risico is specifiek voor de farmaceutische vorm poeder en oplosmiddel voor orale oplossing, en betreft verkeerd geneesmiddelgebruik als gevolg van de inname van variabele hoeveelheden van het poeder rechtstreeks uit het sachet voorafgaand aan bereiding van de orale oplossing. In totaal zijn in Portugal 21 ernstige en niet-ernstige gevallen van onbedoelde blootstelling van een kind gemeld. Bij de betrokken personen veroorzaakten deze medicatiefouten geen sterfgevallen of permanente nawerkingen en waren de gemelde bijwerkingen reversibel. Desondanks zijn er mogelijke gevolgen vanwege de neurologische en psychische stoornissen in verband met overdosering van het product (voornamelijk in de pediatrische leeftijdsgroepen).

Om de waarschuwingen ter vermindering van medicatiefouten aan te scherpen en om richtsnoeren over de juiste reconstitutie van de oplossing voorafgaand aan gebruik te verstrekken, dienen de samenvatting van de productkenmerken (SPC), de bijsluiter en de buiten- en binnenverpakking van de farmaceutische vorm poeder en oplosmiddel voor orale oplossing voor cyproheptadine te worden bijgewerkt (als dit niet reeds gebeurd is). Deze farmaceutische vorm is alleen in Portugal en Spanje verkrijgbaar.

Voorts wordt in Portugal, waar de kwestie speelt, verspreiding van een rechtstreeks bericht aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (*direct healthcare professional communication*, DHPC) onder apothekers voorgesteld om te wijzen op de medicatiefout en de noodzaak om patiënten te waarschuwen voor de risico's van inname van het poeder, en de noodzaak van reconstitutie van de oplossing voorafgaand aan gebruik. Aangezien in Spanje geen medicatiefouten werden geconstateerd en de bijsluiter reeds instructies over reconstitutie bevat, is in Spanje een bericht aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg of indirect aan patiënten niet gerechtvaardigd.

Het DHPC moet kernboodschappen bevatten:

- over de medicatiefouten,
- over de noodzaak om patiënten te waarschuwen voor de risico's van inname van het poeder, en
- over de noodzaak van reconstitutie van de oplossing voorafgaand aan gebruik.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens over medicatiefouten met de farmaceutische vorm poeder en oplossing voor orale oplossing, van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die cyproheptadine bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

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

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

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

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geregistreerde geneesmiddelen**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken (toevoegingen vet en onderstreept, verwijderingen ~~doorgestreept~~)

Rubriek 4.2

**Het poeder moet vóór toediening van de orale oplossing in het oplosmiddel worden opgelost (zie ook rubriek 4.4).**

Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

**De orale oplossing moet voorafgaand aan toediening worden bereid: het poeder in het sachet dient vóór gebruik in het oplosmiddel te worden opgelost. Consumptie van het poeder rechtstreeks uit het sachet (zonder reconstitutie) leidt tot onvoorspelbare dosering en brengt een risico op overdosering mee, met mogelijk ernstige gevolgen (zie ook rubriek 4.9).**

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

**<Productnaam> mag nooit in poedervorm worden ingenomen zonder bereiding van de orale oplossing. Consumptie van het poeder kan leiden tot onvoorspelbare dosering en brengt een risico op overdosering mee. Bereid altijd de orale oplossing voorafgaand aan gebruik, zoals is vermeld in de rubriek "Hoe gebruikt u <productnaam>?".**

Hoe gebruikt u <productnaam>?

Voeg de reconstitutiemethode in (als deze niet al is aangegeven):

- 1. Open het sachet dat het poeder bevat.**
- 2. Open het flesje dat de vloeistof bevat en giet het poeder vanuit het sachet in het flesje.**
- 3. Doe de dop terug op het flesje en schud dit gedurende een paar seconden. De oplossing is nu klaar voor gebruik.**
- 4. Vul het bekertje tot de juiste lijn om uw dosis af te meten.**

## **Etikettering**

Buitenverpakking

Wijze van gebruik en toedieningsweg(en)

**Het poeder moet vóór toediening in het oplosmiddel worden opgelost. Lees vóór gebruik de bijsluiter.**

Een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen dient te worden gehouden

Markeer de QRD-zin op de buitenverpakking:

*Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.*

Sachet (poeder):

Overige informatie:

**Het poeder moet vóór toediening in het oplosmiddel worden opgelost. Lees vóór gebruik de bijsluiter.**

**Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.**

Flesje met oplosmiddel:

**Gebruik het oplosmiddel om het poeder op te lossen. Lees vóór gebruik de bijsluiter.**



### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

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

## **Aneks I**

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

## **Wnioski naukowe**

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

zgłoszono przypadki przedawkowania cyproheptadyny u małych dzieci (w wieku od 2 do 8 lat). Ryzyko to odnosi się do postaci farmaceutycznej proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu doustnego i jest związane z nieprawidłowym stosowaniem leku wynikającym ze spożycia różnych ilości proszku wprost z saszetki przed sporządzeniem roztworu doustnego. W Portugalii zgłoszono łącznie 21 ciężkich i lekkich przypadków wynikających z niezamierzonego narażenia dzieci na lek. W przypadkach tych błędy w podawaniu leku nie spowodowały zgonu ani trwałych następstw, a zgłoszone działania niepożądane leku były przemijające. Jednakże, głównie u dzieci, występuje ryzyko zaburzeń psychicznych oraz neurologicznych wynikające z przedawkowania produktu.

Aby podkreślić znaczenie ostrzeżeń w celu uniknięcia błędów w leczeniu oraz przekazania wskazówek dotyczących prawidłowego przygotowania roztworu przed użyciem, należy uwzględnić informacje dotyczące postaci farmaceutycznej proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu doustnego cyproheptadyny zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), Ulotce dla pacjenta, a także na opakowaniu zewnętrznym oraz bezpośrednim (jeśli nie zostały jeszcze zamieszczone). Ta postać farmaceutyczna jest dostępna wyłącznie w Portugalii i Hiszpanii.

Ponadto w Portugalii, gdzie problem nadal jest aktualny, zaproponowano rozpowszechnianie wśród farmaceutów pisma do personelu medycznego (DHPC) w celu zwiększenia świadomości błędów medycznych oraz konieczności ostrzegania pacjentów o ryzyku związanym z połknięciem proszku, a także o konieczności sporządzenia roztworu przed użyciem. W związku z tym, że w Hiszpanii nie wykryto błędów w leczeniu, a ulotka dla pacjenta zawiera już instrukcje dotyczące sporządzania roztworu, nie jest uzasadnione przekazywanie pisma personelowi medycznemu ani pośrednie informowanie pacjentów.

W piśmie do personelu medycznego (DHPC) należy zamieścić następujące kluczowe informacje dotyczące:

- błędów medycznych,
- konieczności ostrzegania pacjentów o ryzyku związanym ze spożyciem proszku

oraz

- konieczności sporządzania roztworu przed użyciem.

W związku z tym, w świetle dostępnych danych dotyczących błędów medycznych związanych z postacią farmaceutyczną proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu doustnego, PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających cyproheptadynę.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

## **Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

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

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

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst został pogrubiony i podkreślony, tekst usunięty został przekreślony)

Punkt 4.2

**Przed podaniem roztworu doustnego należy rozpuścić proszek w rozpuszczalniku (patrz też punkt 4.4).**

Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

**Przed podaniem należy sporządzić roztwór doustny — proszek znajdujący się w saszetce należy przed użyciem rozpuścić w rozpuszczalniku. Spożycie proszku bezpośrednio z saszetki, bez wcześniejszego rozpuszczenia, prowadzi do nieprzewidywalnego dawkowania i niesie ze sobą ryzyko przedawkowania z możliwymi poważnymi skutkami (patrz też punkt 4.9).**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

Ostrzeżenia i środki ostrożności

**<Nazwa własna> nie należy nigdy spożywać w postaci proszku bez wcześniejszego sporządzenia roztworu doustnego. Spożycie proszku może być przyczyną nieprzewidywalnego dawkowania i niesie ze sobą ryzyko przedawkowania. Zawsze przed zastosowaniem leku należy sporządzić roztwór doustny, jak opisano w punkcie „Jak stosować lek <nazwa własna>”.**

Jak stosować lek <nazwa własna>

Należy dodać metodę sporządzania roztworu, jeśli nie została jeszcze zamieszczona:

- 1. Otworzyć saszetkę zawierającą proszek.**
- 2. Otworzyć butelkę z płynem i wsypać proszek z saszetki do butelki.**
- 3. Zakreślić butelkę i łagodnie mieszać przez kilka sekund. Roztwór jest gotowy do użycia.**
- 4. Aby odmierzyć dawkę, napełnić miarkę do odpowiedniego poziomu.**

Oznakowanie

Pudełko zewnętrzne:

Sposób i droga (drogi) podania:

**Przed podaniem należy rozpuścić proszek w rozpuszczalniku. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

Ostrzeżenie dotyczące przechowywania produktu leczniczego w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

Na pudełku zewnętrznym należy wyróżnić zdanie z QRD:

*Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.*

Saszetka (proszek):

Inne:

**Przed podaniem należy rozpuścić proszek w rozpuszczalniku. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

**Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

Butelka z rozpuszczalnikiem:

**Należy użyć rozpuszczalnika do rozpuszczenia proszku. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**



### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	7 listopada 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 stycznia 2016 r.

## **Anexo I**

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

## **Conclusões científicas**

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

Foram notificados casos de sobredosagem em crianças pequenas (com idades compreendidas entre os 2 e os 8 anos) com a cipro-heptadina. Este risco é específico da forma farmacêutica em pó e solvente para solução oral e está relacionado com uma utilização incorreta do medicamento resultante da ingestão de quantidades variáveis de pó diretamente da saqueta, antes da preparação da solução oral. Em Portugal, foi notificado um total de 21 casos graves e não graves de exposição accidental de crianças. Nos indivíduos afetados, estes erros de medicação não provocaram mortes nem sequelas permanentes, e as reações adversas ao medicamento (RAM) notificadas foram reversíveis. Não obstante, existem possíveis consequências resultantes das perturbações neurológicas e psiquiátricas associadas à sobredosagem do medicamento, principalmente nos grupos etários pediátricos.

Para reforçar as advertências de modo a evitar a ocorrência de erros de medicação e para fornecer orientações sobre a correta reconstituição da solução antes da sua utilização, o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Folheto Informativo (FI) e o acondicionamento primário e secundário da cipro-heptadina devem ser atualizados na forma farmacêutica em pó e solvente para solução oral, caso ainda não tenham sido incluídas. Esta forma farmacêutica apenas está disponível em Portugal e Espanha.

Adicionalmente, em Portugal, onde o problema é frequente, é proposta a disseminação de uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) dirigida aos farmacêuticos, para promover a sensibilização para os erros de medicação e a necessidade de alertar os doentes sobre os riscos da ingestão do pó, bem como sobre a necessidade de reconstituir a solução antes da sua utilização. Em Espanha, uma vez que não foram detetados erros de medicação e o Folheto Informativo já inclui instruções sobre a reconstituição, não é necessária nenhuma comunicação dirigida aos profissionais de saúde ou indiretamente aos doentes.

A DHCP deverá conter as mensagens-chave que se seguem:

- sobre os erros de medicação
- sobre a necessidade de alertar os doentes para os riscos da ingestão do pó e
- sobre a necessidade de reconstituir a solução antes da sua utilização.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativos aos erros de medicação com a forma farmacêutica em pó e solvente para solução oral, o PRAC considerou serem necessárias alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos contendo cipro-heptadina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

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

O CMDh conclui que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo cipro-heptadina

estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

## **Anexo II**

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

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

Secção 4.2

**O pó deve ser dissolvido no solvente antes da administração da solução oral (ver também secção 4.4).**

Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência nos seguintes termos:

**A solução oral deve ser reconstituída antes da administração: o pó contido na saqueta deve ser dissolvido no solvente antes da sua utilização. A ingestão do pó diretamente da saqueta sem que tenha sido reconstituído causa dosagens imprevisíveis e tem associado o risco de sobredosagem, com potenciais consequências graves (ver também secção 4.9).**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

Advertências e precauções

**<Nome do medicamento> nunca deve ser ingerido sob a forma de pó sem preparação da solução oral. A ingestão do pó pode causar dosagens imprevisíveis e tem associado o risco de sobredosagem. Prepare sempre a solução oral antes de utilizar, tal como indicado na secção Como utilizar <nome do medicamento>.**

Como utilizar <nome do medicamento>

Introduza o método de reconstituição, caso ainda não tenha sido incluído.

- 1. Abra a saqueta que contém o pó.**
- 2. Abra o frasco que contém o líquido e deite o pó da saqueta no frasco.**
- 3. Volte a fechar o frasco e misture cuidadosamente durante alguns segundos. Agora, a solução está pronta a utilizar.**
- 4. Encha o copo até à linha correta para medir a sua dose.**

Rotulagem

Embalagem exterior:

Modo e via(s) de administração:

**O pó deve ser dissolvido no solvente antes da administração. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.**

Advertência especial de que o medicamento deve ser mantido fora vista e do alcance das crianças

Realçar a frase do QRD na embalagem exterior:

*Manter fora da vista e do alcance das crianças.*

Saqueta (pó):

Outros:

**O pó deve ser dissolvido no solvente antes da administração. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.**

**Manter fora da vista e do alcance das crianças.**

Frasco de solvente:

**Utilizar o solvente para dissolver o pó. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.**



### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação do acordo

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

## **Anexa I**

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

## **Concluzii științifice**

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

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu ciproheptadină la copii (cu vârste cuprinse între 2 și 8 ani). Acest risc este specific formei farmaceutice pulbere și solvent pentru soluție orală și este asociat cu utilizarea greșită a medicamentului care rezultă din ingerarea unor cantități variabile de pulbere direct din plic înainte de prepararea soluției orale. În total, au fost raportate 21 de cazuri non-grave de expunere accidentală la copii, în Portugalia. În cazul persoanelor afectate, aceste erori de medicație nu au cauzat decese sau sechele permanente, iar reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate au fost reversibile. Cu toate acestea, există posibilitatea apariției de consecințe de natura tulburărilor neurologice sau psihice asociate cu supradozajul produsului, în special la grupele de vârstă pediatrică.

Pentru a întări avertismentele privind evitarea producerii de erori de medicație și pentru a oferi instrucțiuni privind reconstituirea corectă a soluției înainte de utilizare, Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul și ambalajul interior și cel secundar pentru ciproheptadină trebuie actualizate cu forma farmaceutică pulbere și solvent pentru soluție orală, dacă aceasta nu a fost deja inclusă. Această formă farmaceutică este disponibilă numai în Portugalia și în Spania.

În plus, în Portugalia, unde problema este în curs de analiză, se propune diseminarea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) în atenția farmaciștilor, în scopul creșterii gradului de conștientizare privind erorile de medicație și necesitatea avertizării pacienților cu privire la riscul de ingerare a pulberii, precum și cu privire la necesitatea reconstituirii soluției înainte de utilizare. În Spania, întrucât nu au fost detectate erori de medicație și prospectul include deja instrucțiuni privind reconstituirea, nu se justifică o comunicare către profesioniștii din domeniul sănătății sau, indirect, către pacienți.

DHCP trebuie să conțină următoarele informații importante:

- privind erorile de medicație;
- privind necesitatea de avertizare a pacienților referitor la riscul de ingerare a pulberii; și
- privind necesitatea reconstituirii soluției înainte de utilizare.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind erorile de medicație asociate cu forma farmaceutică pulbere și solvent pentru soluție orală, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin ciproheptadină sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru recomandarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață**

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

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

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentele  
autorizate prin procedura națională**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (completările cu caractere aldine și subliniate, eliminările ~~tăiate cu o linie orizontală~~)**

Punctul 4.2

**Pulberea trebuie dizolvată în solvent înainte de administrarea soluției orale (vezi și pct. 4.4).**

Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

**Soluția orală trebuie preparată înainte de administrare: înainte de utilizare, pulberea conținută în plic trebuie dizolvată în solvent. Administrarea pulberii direct din plic, fără a fi reconstituită, determină dozaj imprevizibil și comportă riscul de supradozaj asociat cu consecințe grave (vezi și pct. 4.9).**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect**

Atenționări și precauții

**<Numele produsului> nu trebuie ingerat niciodată sub formă de pulbere fără prepararea soluției orale. Administrarea pulberii poate determina dozaj imprevizibil și comportă riscul de supradozaj. Preparați întotdeauna soluția orală înainte de utilizare, astfel cum este menționat la punctul Cum să utilizați <numele produsului>.**

Cum să utilizați <numele produsului>

Inserați modul de reconstituire, dacă nu este deja inclus:

- 1. Deschideți plicul care conține pulberea.**
- 2. Deschideți flaconul care conține lichidul și turnați pulberea din plic în flacon.**
- 3. Puneți dopul pe flacon și amestecați ușor câteva secunde. Acum soluția poate fi utilizată.**
- 4. Umpleți măsura dozatoare până la linia corespunzătoare pentru a vă măsura doza.**

Etichetarea

Cutie:

Modul și calea (căile) de administrare:

**Pulberea trebuie dizolvată în solvent înainte de administrare. A se citi prospectul înainte de utilizare.**

Atenționare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea și îndemâna copiilor

Evidențiați propoziția din RCD pe cutie:

*A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.*

Plic (pulbere):

Altele:

**Pulberea trebuie dizolvată în solvent înainte de administrare. A se citi prospectul înainte de utilizare.**

**A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.**

Flacon cu solvent:

**Utilizați solventul pentru a dizolva pulberea. A se citi prospectul înainte de utilizare.**

### **Anexa III**

#### **Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**



## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	7 noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 ianuarie 2016

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh**

## Vedecké závery

Z hodnotiacej správy Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre cyproheptadín vyplývajú tieto vedecké závery:

Pri použití cyproheptadínu boli hlásené prípady predávkovania u malých detí (od 2 do 8 rokov). Toto riziko je špecifické pre liekovú formu prášok a rozpúšťadlo na perorálny roztok a týka sa nesprávneho použitia lieku vyplývajúceho z požitia rôznych množstiev prášku priamo z vrečka pred prípravou perorálneho roztoku. V Portugalsku bolo celkovo hlásených 21 závažných a nezávažných prípadov náhodného vystavenia dieťaťa. Pokiaľ ide o postihnutých jedincov, tieto chyby v medikácii nezapríčinili úmrtia alebo trvalé následky a hlásené nežiaduce účinky lieku boli reverzibilné. S predávkovaním lieku však súvisia možné následky vo forme neurologických a psychiatrických porúch, väčšinou v pediatrických vekových skupinách.

Na zdôraznenie upozornení, aby sa predišlo výskytu chýb v medikácii, a na poskytnutie usmernenia o správnej rekonštitúcii roztoku pred použitím, sa musí aktualizovať súhrn charakteristických vlastností lieku, písomná informácia pre používateľa a vonkajší a vnútorný obal pre cyproheptadín v liekovej forme prášok a rozpúšťadlo na perorálny roztok, ak sa tak už nestalo. Táto lieková forma je dostupná len v Portugalsku a Španielsku.

V Portugalsku, kde táto otázka ešte nie je vyriešená, je okrem toho navrhnutá distribúcia priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) pre lekárnikov, aby sa zvýšila informovanosť o chybe v medikácii a o potrebe upozorniť pacientov na riziká požitia prášku, ako aj o potrebe rekonštitúcie roztoku pred použitím. Keďže v Španielsku sa nezistili chyby v medikácii a písomná informácia pre používateľa už obsahuje pokyny na rekonštitúciu, nie je potrebné žiadne oznámenie zdravotníckym pracovníkom alebo nepriamo pacientom.

DHPC má obsahovať tieto kľúčové oznámenia:

- o chybách v medikácii
- o potrebe upozorniť pacientov na riziká požitia prášku, a
- o potrebe rekonštitúcie roztoku pred použitím.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa chýb v medikácii v prípade liekovej formy prášok a rozpúšťadlo na perorálny roztok výbor PRAC usúdil, že v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce cyproheptadín sú potrebné zmeny.

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

## Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok povolenia na uvedenie na trh

Na základe vedeckých záverov pre cyproheptadín skupina CMDh zastáva stanovisko, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich účinnú látku cyproheptadín je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

Skupina CMDh dospela k stanovisku, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky, ktoré sú predmetom jednotného hodnotenia PSUR, majú byť zmenené. Skupina CMDh odporúča túto zmenu povolení na uvedenie na trh aj pre ďalšie lieky obsahujúce cyproheptadín, ktoré sú v súčasnej dobe povolené v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre vnútroštátne povolené lieky**

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (vložený text je uvedený tučným a podčiarknutým písmom, vypustený text je prečiarknutý)

Časť 4.2

**Prášok sa musí pred podaním perorálneho roztoku rozpustiť v rozpúšťadle (pozri tiež časť 4.4).**

Časť 4.4

Má byť pridané toto upozornenie:

**Perorálny roztok sa musí pred podaním pripraviť: prášok, ktorý sa nachádza vo vrecku, sa má pred použitím rozpustiť v rozpúšťadle. Konzumácia prášku priamo z vrečka bez rekonštitúcie vedie k nepredvídateľnému dávkovaniu a zahŕňa riziko predávkovania s možnými závažnými následkami (pozri tiež časť 4.9).**

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

Upozornenia a opatrenia

**<Názov lieku> sa nikdy nesmie požiť v práškovej forme bez prípravy perorálneho roztoku. Konzumácia prášku môže viesť k nepredvídateľnému dávkovaniu a zahŕňa riziko predávkovania. Perorálny roztok vždy pripravte pred použitím, ako sa uvádza v časti Ako používať <názov lieku>.**

Ako používať <názov lieku>

Uvedte metódu rekonštitúcie, ak už nie je uvedená:

- 1. Otvorte vrecko s práškom.**
- 2. Otvorte fľašu s kvapalinou a nasypete prášok z vrečka do fľaše.**
- 3. Fľašku znova zatvorte a jemne miešajte niekoľko sekúnd. Teraz je roztok pripravený na použitie.**
- 4. Na odmeranie potrebnej dávky naplňte pohár po príslušnú značku.**

**Označenie obalu**

Vonkajší obal:

Spôsob a cesta (cesty) podania:

**Prášok musí byť pred podaním rozpustený v rozpúšťadle. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.**

Špeciálne upozornenie, že liek sa musí uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí

Zdôraznite vetu v QRD týkajúcu sa vonkajšieho obalu:

*Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.*

Vrečko (prášok):

Iné:

**Prášok musí byť pred podaním rozpustený v rozpúšťadle. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.**

**Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.**

Fľaša s rozpúšťadlom:

**Na rozpustenie prášku použite rozpúšťadlo. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.**

### **Príloha III**

#### **Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody koordinačnou skupinou CMDh:	Zasadnutie koordinačnej skupiny CMDh v septembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. novembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom povolenia na uvedenie na trh):	6. januára 2016



## **Priloga I**

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

## **Znanstveni zaključki**

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

Pri mlajših otrocih (starih od 2 do 8 let) so poročali o primerih prevelikega odmerjanja ciproheptadina. To tveganje je značilno za farmacevtsko obliko prašek in vehikel za peroralno raztopino in je povezano z napačno uporabo zdravila, ki je posledica zaužitja različnih količin praška neposredno iz vrečke pred pripravo peroralne raztopine. Skupno so na Portugalskem poročali o 21 resnih in neresnih primerih nenamerne izpostavljenosti pri otrocih. Pri prizadetih posameznikih ta zdravila niso povzročila smrti ali trajnih posledic, neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali, pa so bili reverzibilni. Kljub temu obstajajo potencialne posledice nevroloških in psihiatričnih motenj, povezanih s prevelikim odmerjanjem zdravila, zlasti v pediatričnih starostnih skupinah.

Z namenom okrepitve opozoril za preprečevanje napak pri zdravljenju in za posredovanje napotkov za pravilno rekonstitucijo raztopine pred uporabo je treba posodobiti informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila, navodilu za uporabo in na zunanji ter notranji embalaži za farmacevtsko obliko prašek in vehikel za peroralno raztopino za ciproheptadin, če še niso vključene. Ta farmacevtska oblika je na voljo le na Portugalskem in v Španiji.

Poleg tega je bilo na Portugalskem, kjer je ta težava trenutno prisotna, predlagano, da se farmacevtom zagotovi neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC – Dear Healthcare Professional Communication), da bi povečali ozaveščenost o napakah pri zdravljenju in potrebi po opozarjanju bolnikov na tveganja zaužitja praška ter potrebi po rekonstituciji raztopine pred uporabo. V Španiji, kjer napak pri zdravljenju niso zaznali in navodilo za uporabo že vključuje navodila za rekonstitucijo, obvestilo zdravstvenim delavcem ali neposredno obvestilo za bolnike nista potrebna.

Obvestilo zdravstvenim delavcem mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- o napakah pri zdravljenju,
- o potrebi po opozarjanju bolnikov na tveganja zaužitja praška in
- o potrebi po rekonstituciji raztopine pred uporabo.

Zato je odbor PRAC ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov o napakah pri zdravljenju s farmacevtsko obliko prašek in vehikel za peroralno raztopino menil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ciproheptadin, spremeniti.

Skupina CMDh se je strinjala z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov v zvezi s ciproheptadinom je skupina CMDh menila, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zdravilno učinkovino ciproheptadin, ugodno pod pogojem, da se upoštevajo predlagane spremembe informacij o zdravilu.

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

## **Priloga II**

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

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (dodano besedilo je označeno krepko in podčrtano, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)**

Poglavje 4.2

**Pred dajanjem peroralne raztopine je treba prašek raztopiti v vehiklu (glejte tudi poglavje 4.4).**

Poglavje 4.4

Treba je dodati naslednje opozorilo:

**Peroralno raztopino je treba pred dajanjem pripraviti: prašek iz vrečke je treba pred uporabo raztopiti v vehiklu. Zaužitje praška neposredno iz vrečke brez rekonstitucije vodi v nepredvidljivo odmerjanje in prinaša tveganje za preveliko odmerjanje z morebitnimi resnimi posledicami (glejte tudi poglavje 4.9).**

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

**Zdravilo <ime zdravila> se ne sme nikoli zaužiti v obliki praška brez priprave peroralne raztopine. Zaužitje praška lahko vodi v nepredvidljivo odmerjanje in prinaša tveganje za preveliko odmerjanje. Pred uporabo vedno pripravite peroralno raztopino, kot je navedeno v poglavju Kako uporabljati zdravilo <ime zdravila>.**

Kako uporabljati zdravilo <ime zdravila>

Vstavite način rekonstitucije, če ni že vključen:

- 1. Odprite vrečko, ki vsebuje prašek.**
- 2. Odprite stekleničko, ki vsebuje tekočino, in stresite prašek iz vrečke v stekleničko.**
- 3. Znova zaprite stekleničko s pokrovčkom in jo nekaj sekund nežno stresajte. Zdaj je raztopina pripravljena za uporabo.**
- 4. Pokrovček napolnite do ustrezne oznake, da boste izmerili svoj odmerek.**

## **Označevanje**

Zunanja škatla:

Postopek in pot(i) uporabe zdravila:

**Pred dajanjem je treba prašek raztopiti v vehiklu. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

Posebno opozorilo o shranjevanju zdravila zunaj dosega in pogleda otrok

Poudarite stavek iz predloge za pregled kakovosti dokumentov na zunanji škatli:

*Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!*

Vrečka (prašek):

Drugo:

**Pred dajanjem je treba prašek raztopiti v vehiklu. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

Steklenička z vehiklom:

**Za raztapljanje praška uporabite vehikel. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

### **Priloga III**

#### **Časovni raspored za izvajanje tega stališča**

## Časovni raspored za izvajanje sporazuma

Sprejetje sporazuma skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2015
Posredovanje prevodov prilog k sporazumu pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Izvajanje sporazuma s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. januar 2016

## **Bilaga I**

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



## **Vetenskapliga slutsatser**

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

Fall av överdosering hos yngre barn (i åldern 2–8 år) har rapporterats vid användning av cyproheptadin. Denna risk är specifik för läkemedelsformen pulver och vätska för oral lösning och gäller felaktig läkemedelsanvändning på grund av att varierande pulvmängder intagits direkt från dospåsen före beredningen av den orala lösningen. Totalt 21 allvarliga och icke-allvarliga fall av oavsiktlig exponering till ett barn har rapporterats i Portugal. Dessa medicineringsfel orsakade inga dödsfall eller permanenta följdverkningar för de drabbade individerna, och de rapporterade biverkningarna var reversibla. De neurologiska och psykiska störningar som förknippas med överdosering av produkten har dock potentiella konsekvenser i de pediatrikska åldersgrupperna.

För att förstärka varningarna för att undvika medicineringsfel och ge vägledning om den korrekta beredningen av lösningen före användningen ska produktresumén, bipacksedeln och den yttre och inre förpackningen uppdateras för läkemedelsformen pulver och vätska för oral lösning för cyproheptadin, om så inte redan skett. Denna läkemedelsform finns endast i Portugal och Spanien.

I Portugal, där frågan fortfarande behandlas, föreslås dessutom att ett direktadresserat informationsbrev (ett DHPC-brev) skickas till apotekspersonalen för att öka kännedomen om medicineringsfel och om att patienterna måste varnas om riskerna med att förtära pulvret, samt att lösningen måste beredas före användningen. Eftersom inga medicineringsfel upptäcktes i Spanien och bipacksedeln redan innehåller anvisningar om beredning, behöver inget DHPC-brev skickas ut eller indirekt förmedlas till patienterna där.

DHPC-brevet ska innehålla följande huvudbudskap:

- medicineringsfelen,
- att patienterna måste varnas om riskerna med att förtära pulvret, och
- att lösningen måste beredas före användningen.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna om medicineringsfel med läkemedelsformen pulver och vätska för oral lösning, fann PRAC därför att produktinformationen till läkemedel som innehåller cyproheptadin behöver ändras.

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

## **Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras**

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

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

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (tillägg i **fet stil och understrukna**, borttagningar **genomstrukna**)

Avsnitt 4.2

**Pulvret måste lösas upp i vätskan innan den orala lösningen ges (se även avsnitt 4.4).**

Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

**Den orala lösningen måste beredas innan den ges: pulvret i dospåsen ska lösas upp i vätskan före användning. Intag av pulvret direkt från dospåsen utan att först bereda det gör doseringen oförutsägbar och medför en risk för överdosering som potentiellt kan få allvarliga följder (se även avsnitt 4.9).**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

Varningar och försiktighet

**Förtär aldrig <produktnamn> i pulverform utan att först bereda den orala lösningen. Intag av pulvret kan göra doseringen oförutsägbar och medför en risk för överdosering. Bered alltid den orala lösningen före användningen såsom beskrivs i avsnittet Hur du använder <produktnamn>.**

Hur du använder <produktnamn>

För in beredningssättet, om så inte redan skett:

- 1. Öppna dospåsen med pulvret.**
- 2. Öppna flaskan med vätskan och håll pulvret från dospåsen i flaskan.**
- 3. Sätt tillbaka flaskans lock och rör försiktigt om under några sekunder. Nu är lösningen färdig att användas.**
- 4. Fyll upp koppen till korrekt linje för att mäta dosen.**

Märkning

Ytterkartong:

Administreringssätt och administreringsväg(ar):

**Pulvret måste lösas upp i vätskan innan det ges. Läs bipacksedeln före användning.**

Särskild varning om att läkemedlet måste förvaras utom syn- och räckhåll för barn

Betona QRD-meningen på ytterkartongen:

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Dospåse (pulver):

Övrigt:

**Pulvret måste lösas upp i vätskan innan det ges. Läs bipacksedeln före användning.**

**Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.**

Flaska med vätska:

**Använd vätskan för att lösa upp pulvret. Läs bipacksedeln före användning.**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Juni 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	den 7 november 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	den 6 januari 2016