



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 May 2016
EMA/473578/2016
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: glycopyrronium bromide (all indications except for chronic obstructive pulmonary disease)

Procedure no.: PSUSA/00001556/201509



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for glycopyrronium bromide (all indications except for chronic obstructive pulmonary disease), the scientific conclusions are as follows:

The product information for inhaled glycopyrronium products (indicated in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) was updated during the reporting interval to include adverse drug reactions "angioedema" and "hypersensitivity". Cumulatively, there have been a number of reports of angioedema and hypersensitivity with the parenteral formulations of glycopyrronium bromide and although the cases were confounded by concomitant medication, the causal association with glycopyrronium bromide could not be ruled out.

Based on the cases reviewed as part of this PSUSA procedure, it is considered that there is sufficient evidence for the active substance overall to warrant the inclusion of these adverse drug reactions (ADRs) in the product information for all products containing glycopyrronium bromide included in this review (all indications except COPD).

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing glycopyrronium bromide (all indications except COPD), were warranted.

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

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisations

On the basis of the scientific conclusions for glycopyrronium bromide (all indications except for chronic obstructive pulmonary disease) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing glycopyrronium bromide (all indications except for chronic obstructive pulmonary disease) is unchanged 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 glycopyrronium bromide (all indications except for chronic obstructive pulmonary disease) 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 Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added to under the SOC Immune system disorders with a frequency of "not known": **hypersensitivity, angioedema**

Package Leaflet

- Section 4. Possible side effects: (the following text should be placed at the top of section 4)

Consult a doctor straight away if you notice any of the following symptoms - you may need urgent medical treatment:

Swelling mainly of the face, lips or throat which makes it difficult to swallow or breathe, itching and rashes. This could be a sign of a severe allergic reaction or angioedema (frequency not known, cannot be estimated from the available data).

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	May 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	09 July 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the marketing authorisation holder):	07 September 2016

Приложение I

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

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за гликопирониум бромид (всички показания с изключение на хронична обструктивна белодробна болест), научните заключения са, както следва:

Продуктовата информация за инхалаторни продукти, съдържащи гликопирониум (показани за хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)), е актуализирана по време на отчетния период, за да включи нежеланите лекарствени реакции „ангиоедем“ и „свръхчувствителност“. Кумулативно има голям брой съобщения за ангиоедем и свръхчувствителност с парентералните форми на гликопирониум бромид и въпреки че случаите са замъглени от съпътстващи лекарства, причинно-следствената връзка с гликопирониум бромид не може да бъде изключена.

Въз основа на случаите, разгледани като част от тази ПАДБ процедура, се счита, че има достатъчно доказателства за активното вещество като цяло, които да оправдаят включването на тези нежелани лекарствени реакции (НЛР) в продуктовата информация на всички продукти, съдържащи гликопирониум бромид, включени в този преглед (всички показания с изключение на ХОББ).

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информацията за лекарствените продукти, съдържащи гликопирониум бромид (всички показания с изключение на ХОББ), са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за гликопирониум бромид (всички показания с изключение на хронична обструктивна белодробна болест) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи гликопирониум бромид (всички показания с изключение на хронична обструктивна белодробна болест), е непроменено 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 гликопирониум бромид (всички показания с изключение на хронична обструктивна белодробна болест), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

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

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

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в СОК „Нарушения на имунната система“ в категория “с неизвестна честота”: **свръхчувствителност, ангиоедем**

Листовка

- Точка 4. Възможни нежелани реакции: (следният текст трябва да се постави в началото на точка 4).

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите някой от следните симптоми – може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

Подуване основно на лицето, устните или гърлото, което затруднява преглъщането или дишането, сърбеж и обриви. Това може да са признаци на тежка алергична реакция или ангиоедем (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	май 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	9 юли 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	7 септември 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) glykopyrronium-bromidu (všechny indikace kromě chronické obstrukční plicní nemoci) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Informace o přípravku pro inhalační přípravky obsahující glykopyrronium (indikované u chronické obstrukční plicní nemoci) byly v průběhu hodnoceného období aktualizovány tak aby obsahovaly nežádoucí účinky „angioedém“ a „přecitlivělost“. Celkově bylo v souvislosti s parenterálními lékovými formami, které obsahují glykopyrronium-bromid, hlášeno množství případů angioedému a přecitlivělosti, a přestože tyto případy mohly souviset se souběžnou léčbou, příčinnou souvislost s glykopyrronium-bromidem nebylo možné vyloučit.

Na základě případů hodnocených v rámci této PSUSA procedury se má za to, že je k dispozici celkově dostatek důkazů, které u této léčivé látky zdůvodňují zařazení uvedených nežádoucích účinků do informací o přípravku pro všechny přípravky obsahující glykopyrronium-bromid, které jsou zahrnuty do tohoto postupu přezkoumání (všechny indikace kromě chronické obstrukční plicní nemoci).

S přihlédnutím k údajům uvedeným v hodnocených zprávách PSUR výbor PRAC dospěl k závěru, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících glykopyrronium-bromid (všechny indikace kromě chronické obstrukční plicní nemoci) jsou nezbytné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se glykopyrronium-bromidu (všech indikací kromě chronické obstrukční plicní nemoci) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících glykopyrronium-bromid (všechny indikace kromě chronické obstrukční plicní nemoci) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem glykopyrronium-bromidu (všechny indikace kromě chronické obstrukční plicní nemoci) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky registrované na
vnitrostátní úrovni**

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

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy imunitního systému“ s frekvencí „není známo“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky: **přecitlivělost, angioedém**.

Příbalová informace

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky: (Následující text by měl být uveden na začátku bodu 4.)

Neprodleně kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků – možná budete potřebovat neodkladné lékařské ošetření:

otok, především tváře, rtů nebo hrdla, který ztěžuje polykání nebo dýchání, svědění a vyrážka. Může se jednat o příznak závažné alergické reakce nebo angioedému (frekvence není známa, z dostupných údajů nelze určit).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v květnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. července 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	7. září 2016

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for glycopyrroniumbromid (alle indikationer undtagen kronisk obstruktiv lungesygdom) blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Produktinformationen for glycopyrronium produkter til inhalation (indiceret til kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)) blev opdateret i løbet af indrapporteringsintervallet for at tilføje bivirkningerne "angioødem" og "overfølsomhed". Kumulativt har der været en del rapporter om angioødem og overfølsomhed med parenterale formuleringer af glycopyrroniumbromid, og selv om tilfældene er slørede af samtidigt indgivne lægemidler, kan kausalitet med glycopyrroniumbromid ikke udelukkes.

På baggrund af tilfældene gennemgået i forbindelse med denne PSUSA-procedure kan det konkluderes at der er tilstrækkeligt bevis overordnet for den aktive substans til at underbygge tilføjelsen af disse bivirkninger i produktinformationen for alle produkter som indeholder glycopyrroniumbromid og som er medtaget i denne gennemgang (alle indikationer bortset fra KOL).

Derfor, i lyset af data præsenteret i gennemgåede PSUR'er, har PRAC afgjort, at ændringer af produktinformationen for lægemidler, som indeholder glycopyrroniumbromid (alle indikationer bortset fra KOL), er underbyggede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for glycopyrroniumbromid (alle indikationer undtagen kronisk obstruktiv lungesygdom) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder glycopyrroniumbromid (alle indikationer undtagen kronisk obstruktiv lungesygdom), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende glycopyrroniumbromid (alle indikationer undtagen kronisk obstruktiv lungesygdom) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

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

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

Produktresumé

Afsnit 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Immunsystemet med frekvens ”ikke kendt”: overfølsomhed, angioødem

Indlægsseddel

- Afsnit 4. Bivirkninger: (Følgende tekst skal placeres i begyndelsen af afsnit 4)

Søg læge med det samme, hvis du oplever nogle af følgende symptomer - du har muligvis behov for akut lægehjælp:

Hævelse af ansigt, læber eller hals, hvilket gør det svært at synke eller trække vejret, kløe og hududslæt. Det kan være tegn på en svær allergisk reaktion eller angioødem (frekvens ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde maj 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	09/07/2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	07/09/2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Glycopyrroniumbromid (alle Indikationen mit Ausnahme von chronisch obstruktiver Lungenkrankheit) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Die Produktinformation für inhalierte Glycopyrronium-Produkte (die bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) indiziert sind) wurde während des Berichtszeitraums so aktualisiert, dass sie als unerwünschte Arzneimittelwirkungen "Angioödem" und "Überempfindlichkeit" mit einschließt. Zusammengefasst gab es eine Reihe von Berichten über Angioödem und Überempfindlichkeit in Zusammenhang mit parenteralen Formulierungen von Glycopyrroniumbromid, und obwohl die Fälle aufgrund von Begleitmedikation unklar waren, konnte ein Kausalzusammenhang mit Glycopyrroniumbromid nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der Fälle, die als Teil dieses PSUSA-Verfahrens geprüft wurden, werden die Hinweise für den Wirkstoff insgesamt als ausreichend erachtet, um den Einschluss dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in die Produktinformation für alle Glycopyrroniumbromid enthaltenden Produkte, die in diese Prüfung eingeschlossen wurden (alle Indikationen mit Ausnahme von COPD), zu rechtfertigen.

Daher war der PRAC angesichts der in den überarbeiteten PSURs vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Glycopyrroniumbromid enthalten, gerechtfertigt waren.

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 Glycopyrroniumbromid (alle Indikationen mit Ausnahme von chronisch obstruktiver Lungenkrankheit) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Glycopyrroniumbromid enthalten (alle Indikationen mit Ausnahme von chronisch obstruktiver Lungenkrankheit), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Glycopyrroniumbromid (alle Indikationen mit Ausnahme von chronisch obstruktiver Lungenkrankheit) 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 Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Überempfindlichkeit, Angioödem**

Packungsbeilage

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? (der folgende Text sollte in Abschnitt 4 ganz oben platziert werden)

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie eines der folgenden Symptome feststellen – möglicherweise bedürfen Sie dringend medizinischer Betreuung:

Schwellungen hauptsächlich des Gesichts, der Lippen oder des Rachens, die das Schlucken oder Atmen erschweren, Juckreiz und Ausschläge. Dies könnte ein Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion oder eines Angioödems sein (Häufigkeit nicht bekannt, aus den verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	9. Juli 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. September 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (όλες οι ενδείξεις εκτός από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Οι πληροφορίες προϊόντος για τα εισπνεόμενα προϊόντα γλυκοπυρρόνιου [ενδείκνυνται για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)] επικαιροποιήθηκαν κατά την περίοδο αναφοράς προκειμένου να συμπεριληφθούν στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου το «αγγειοοίδημα» και η «υπερευαισθησία». Συνολικά, υπήρξαν αρκετές αναφορές αγγειοοιδήματος και υπερευαισθησίας με τη χορήγηση παρεντερικών σκευασμάτων βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου και, παρότι τα περιστατικά περιπλέκονταν λόγω συγχωρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, η αιτιώδης συσχέτιση με το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Από τα περιστατικά που εξετάστηκαν στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ προκύπτει ότι διατίθενται συνολικά επαρκή στοιχεία για τη δραστική ουσία, ώστε οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες όλων των προϊόντων που περιέχουν βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο και αποτελούν αντικείμενο της παρούσας εξέτασης (όλες οι ενδείξεις εκτός της ΧΑΠ).

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (όλες οι ενδείξεις εκτός της ΧΑΠ).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (όλες οι ενδείξεις εκτός από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (όλες οι ενδείξεις εκτός από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (όλες οι ενδείξεις εκτός από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες των εθνικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων

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

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος» με ένδειξη συχνότητας «Μη γνωστή»: υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες: (το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί στην αρχή της παραγράφου 4)

Συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Οίδημα κυρίως στο πρόσωπο, στα χείλη ή στον φάρυγγα το οποίο προκαλεί δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, κνησμός και εξάνθημα. Αυτά τα συμπτώματα μπορούν να αποτελούν ενδείξεις σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης ή αγγειοοιδήματος (μη γνωστή συχνότητα, δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	9 Ιουλίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Σεπτεμβρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el bromuro de glicopirronio (para todas las indicaciones, excepto para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), las conclusiones científicas son las siguientes:

La información sobre el producto de los medicamentos con glicopirronio inhalado (indicado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC) se actualizó durante el periodo de referencia para incluir las reacciones adversas «angioedema» e «hipersensibilidad». En un acumulado se notificaron varios casos de angioedema e hipersensibilidad con las formulaciones parenterales de bromuro de glicopirronio y, aunque los casos no estaban claros por la medicación concomitante, no pudo descartarse una asociación causal con el bromuro de glicopirronio.

De acuerdo con los casos revisados como parte de la evaluación de este IPS, se considera que en general hay pruebas suficientes relativas al principio activo para garantizar la inclusión de estas reacciones adversas del medicamento en la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen bromuro de glicopirronio incluidos en esta revisión (para todas las indicaciones, salvo para la EPOC).

Por tanto, en vista de los datos presentados en el IPS revisado, el PRAC consideró que los cambios en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen bromuro de glicopirronio (para todas las indicaciones, salvo para la EPOC) estaban justificados.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el bromuro de glicopirronio (para todas las indicaciones, excepto para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen bromuro de glicopirronio (para todas las indicaciones, excepto para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen bromuro de glicopirronio (para todas las indicaciones, excepto para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y que estén actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

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

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

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) «Trastornos del sistema inmunológico», con frecuencia «no conocida»: **hipersensibilidad, angioedema**

Las siguientes reacciones adversas se deben incluir bajo el SOC “trastornos del sistema inmunológico con frecuencia no conocida: **hipersensibilidad, angioedema**

Prospecto

- Sección 4. Posibles efectos adversos: (el siguiente texto debe incluirse en la parte superior de la sección 4)

Consulte inmediatamente al médico si presenta alguno de los siguientes síntomas-es posible que requiera tratamiento médico urgente:

Hinchazón principalmente de cara, labios o garganta que le pueda causar dificultad para tragar o respirar; prurito y erupciones. Podrían ser un signo de reacción alérgica grave o angioedema (con frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de mayo de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	9/07/ 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7/09/ 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet glükopürrooniumbromiidi (kõik näidustused peale kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kõnealuse ohutusaruande perioodil uuendati inhaleeritavate glükopürrooniumi sisaldavate ravimite (näidustatud kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral) ravimiteavet, lisades kõrvaltoimed „angioödeem“ ja „ülitundlikkus“. Kumulatiivselt on glükopürrooniumbromiidi parenteraalsete ravimvormide kasutajatel teatatud angioödeemist ja ülitundlikkusest ning kuigi neil juhtudel kasutati samaaegselt ka teisi ravimeid, ei saa välistada põhjuslikku seost glükopürrooniumbromiidiga.

Käesolevate perioodiliste ohutusaruannete hindamise (PSUSA) käigus üle vaadatud juhtude alusel leiti, et on piisavalt tõendeid, et lisada need kõrvaltoimed glükopürrooniumbromiidi sisaldavate ravimite ravimiteabesse (kõik näidustused peale kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse).

Võttes arvesse kõnealustes perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee glükopürrooniumbromiidi sisaldavate ravimite (kõik näidustused peale kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) ravimiteabes muudatuste tegemist põhjendatuks.

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

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Glükopürrooniumbromiidi (kõik näidustused peale kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et glükopürrooniumbromiidi (kõik näidustused peale kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele glükopürrooniumbromiidi (kõik näidustused peale kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

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

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „immuunsüsteemi häired“ tuleb esinemissagedusega teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed: ülitundlikkus, angioödeem

Pakendi infoleht

- Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed: (järgmine tekst tuleb lisada lõigu 4 algusse)

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest, sest võite vajada erakorralist meditsiinilist abi:

näo, huulte või kurgu turse, mis raskendab neelamist või hingamist, sügelus ja lööve. See võib olla raske allergilise reaktsiooni või angioödeemi näht (esinemissagedus teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma mai 2016 koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	9. juuli 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	7. september 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt glykopyrrooniumbromidia (kaikki indikaatiot lukuun ottamatta keuhkohtaumatauti) koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Inhaloitavien glykopyrrooniumvalmisteiden (indikaationa keuhkohtaumatauti, COPD) tuotetiedot päivitettiin raportointijakson aikana sisältämään haittavaikutukset "angioedeema" ja "yliherkkyys". Parenteraalisten glykopyrrooniumbromidivalmisteiden käytön yhteydessä on kumulatiivisesti raportoitu useita angioedeema- ja yliherkkyystapauksia ja vaikka tapauksissa oli sekoittavana tekijänä samanaikainen muu lääkitys, syy-yhteyttä glykopyrrooniumbromidiin ei voida sulkea pois.

Perustuen tapauksiin, jotka on arvioitu osana tätä PSUSA-menettelyä, katsotaan, että vaikuttavalle aineelle on olemassa riittävät todisteet yleisesti lisätä nämä haittavaikutukset kaikkiin glykopyrrooniumbromidia sisältävien, arviointiin kuuluneiden valmisteiden tuotetietoihin (kaikki indikaatiot lukuun ottamatta COPD:tä).

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea näin ollen katsoi määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa esitettyjen tietojen perusteella, että muutokset glykopyrrooniumbromidia (kaikki indikaatiot lukuun ottamatta COPD:tä) sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Glykopyrrooniumbromidia (kaikki indikaatiot lukuun ottamatta keuhkohtaumatautia) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että glykopyrrooniumbromidia sisältävien lääkevalmisteiden (kaikki indikaatiot lukuun ottamatta keuhkohtaumatautia) hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin glykopyrrooniumbromidia (kaikki indikaatiot lukuun ottamatta keuhkohtaumatautia) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan (SOC) Immuunijärjestelmä, esiintymistiheys tuntematon: **yliherkkyys, angioedeema.**

Pakkausseloste

- Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset: (seuraava teksti on mainittava kohdan 4 alussa)

Ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista oireista – saatat tarvita välitöntä lääkärin hoitoa:

Pääasiassa kasvojen, huulten tai nielun turvotus, mikä aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, kutina ja ihottuma. Tämä voi olla merkki vaikeasta allergisesta reaktiosta tai angioedeemasta (esiintymistiheys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous toukokuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	09.07.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	07.09.2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le bromure de glycopyrronium (toutes indications à l'exception de la bronchopneumopathie chronique obstructive), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Les informations sur le produit pour les produits contenant du glycopyrronium inhalé [indiqués dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)] ont été mises à jour pendant la période de déclaration afin d'inclure les effets indésirables du médicament «angioedème» et «hypersensibilité». Au total, un certain nombre de cas d'angioedème et d'hypersensibilité ont été rapportés avec les formulations parentérales de bromure de glycopyrronium; même si ces cas ont pu être faussés par un traitement concomitant, le lien causal avec le bromure de glycopyrronium n'a pas pu être écarté.

Sur la base des cas évalués dans le cadre de cette procédure PSUSA, il est considéré qu'il y a suffisamment de preuves concernant le principe actif en général pour justifier l'inclusion de ces effets indésirables du médicament dans les informations sur le produit pour tous les produits contenant du bromure de glycopyrronium inclus dans cette évaluation (toutes les indications à l'exception de la BPCO).

Au vu des données présentées dans les PSUR évalués, le PRAC a donc estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant du bromure de glycopyrronium (toutes les indications à l'exception de la BPCO) étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au bromure de glycopyrronium (toutes les indications à l'exception de la bronchopneumopathie chronique obstructive), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du bromure de glycopyrronium (toutes les indications à l'exception de la bronchopneumopathie chronique obstructive) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du bromure de glycopyrronium (toutes les indications à l'exception de la bronchopneumopathie chronique obstructive) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

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

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

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système immunitaire» avec une fréquence «indéterminée»: **hypersensibilité, angioedème**

Notice

- Rubrique 4: Quels sont les effets indésirables éventuels? (le texte suivant doit être placé au début de la rubrique 4)

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants, car un traitement médical d'urgence pourrait être nécessaire:

Gonflement du visage, des lèvres ou de la gorge entraînant des difficultés à avaler ou à respirer, une éruption cutanée, des démangeaisons. Ces symptômes pourraient être le signe d'un angioedème ou d'une réaction allergique grave (fréquence inconnue, ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de mai 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	le 9 juillet 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	le 7 septembre 2016

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za glikopironijev bromid (sve indikacije osim za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest), znanstveni zaključci su sljedeći:

Informacije o lijeku za inhalacijske formulacije glikopironija (indicirane za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB)) ažurirane su tijekom razdoblja izvješćivanja radi uključivanja nuspojava „angioedem“ i „preosjetljivost“. Ukupno gledajući, zabilježeni su brojni slučajevi angioedema i preosjetljivosti u primjeni parenteralnih formulacija glikopironijeva bromida i iako kod slučajeva postoji zbunjujući utjecaj popratnih lijekovi, ne može se isključiti uzročna povezanost s glikopironijevim bromidom.

Na temelju slučajeva pregledanih u okviru ovog PSUSA postupka, smatra se da sveukupno postoje dostatni dokazi o djelatnoj tvari koji opravdavaju uključivanje tih nuspojava u informacije o lijeku za sve lijekove koji sadržavaju glikopironijev bromid uključene u ovaj pregled (sve indikacije osim kronične opstruktivne plućne bolesti).

Stoga je PRAC, s obzirom na podatke navedene u pregledanim PSUR-ovima, zaključio da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže glikopironijev bromid (sve indikacije osim kronične opstruktivne plućne bolesti) opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za glikopironijev bromid (sve indikacije osim za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže glikopironijev bromid (sve indikacije osim za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže glikopironijev bromid (sve indikacije osim za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

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

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8.

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave pod „Poremećaji imunološkog sustava” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalosti „nepoznato”: **preosjetljivost, angioedem**

Uputa o lijeku

- Dio 4. Moguće nuspojave: (sljedeći je tekst potrebno staviti na početak dijela 4.)

Odmah se javite liječniku za savjet ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer će Vam možda biti potrebno hitno liječenje:

Oticanje, uglavnom lica, usana ili grla, koje otežava gutanje ili disanje, svrbež i osip. To može biti znak teške alergijske reakcije ili angioedema (učestalost nepoznata, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u svibnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. srpnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	7. rujna 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a glikopirronium-bromidra (valamennyi javallat, a krónikus obstruktív tüdőbetegség kivételével) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az inhalációs glikopirronium-készítmények kísérőiratait a jelentési időszakban naprakésszé tették, hogy tartalmazzák az „angioödéma” és „túlérzékenység” gyógyszer mellékhatásokat (e készítmények a krónikus obstruktív tüdőbetegség [COPD] kezelésére javallottak). Eddig összesítve többször jelentettek angioödémát és túlérzékenységet a glikopirronium-bromid parenterális gyógyszerformái esetén, és bár az említett eseteket az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek torzították, nem zárható ki a glikopirronium-bromiddal fennálló okozati összefüggés.

A jelenlegi PSUSA-eljárás részeként áttekintett esetek alapján a hatóanyagról összességében elegendő bizonyíték áll rendelkezésre ahhoz, hogy az ebben az áttekintésben szereplő, glikopirronium-bromidot tartalmazó összes készítmény kísérőirataiban (a COPD kivételével az összes javallatban) indokolt legyen az említett gyógyszer mellékhatások szerepeltetése.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a glikopirronium-bromidot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak (a COPD kivételével az összes javallatban).

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

A glikopirronium-bromidra vonatkozó tudományos következtetések alapján (a krónikus obstruktív tüdőbetegség kivételével az összes javallatban) a CMDh-nak az a véleménye, hogy a glikopirronium-bromid hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja (a krónikus obstruktív tüdőbetegség kivételével az összes javallatban) változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az e PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben (a krónikus obstruktív tüdőbetegség kivételével az összes javallatban) vannak olyan további, glikopirronium-bromidot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

- 4.8. pont

Az „Immunrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: túlérzékenység, angioödéma

Betegtájékoztató

- 4. pont Lehetséges mellékhatások: (a 4. pont elején az alábbi szöveget kell beilleszteni)

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Főként az arc, az ajak vagy a torok bedagadása, amely megnehezíti a nyelést vagy a légzést, valamint viszketés és bőrkiütések. Ez súlyos allergiás reakció vagy angioödéma jele lehet (gyakorisága nem ismert, a rendelkezésre álló adatok alapján az előfordulási gyakoriság nem állapítható meg).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. májusi CMDh-ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. július 9.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. szeptember 7.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfisins(-anna)**

Vísindalegar niðurstöður

Með hliðsjón af matskýrslu PRAC um reglulega uppfærða öryggisskýrslu (PSUR) fyrir glúkópyrróníum brómíð (allar ábendingar nema varðandi langvinna teppusjúkdóma í lungum), eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Lyfjaupplýsingar varðandi glúkópyrróníum lyf (ábending þegar um er að ræða langvinna teppusjúkdóma í lungum (COPD)) voru uppfærðar á tilkynningartíma þannig að þær fela einnig í sér alvarlegar aukaverkanir „ofnæmisbjúg“ og „ofurnæmi“. Samantalið hefur verið tilkynnt um nokkur tilfelli ofnæmisbjúgs og ofurnæmis í tengslum við glúkópyrróníum brómíð í stungu- eða innrennslislyfjaformi, og þó svo tilfelli rugluðust vegna samhliða lyfjameðferðar, var ekki hægt að útiloka orsakatengsl við glúkópyrróníum brómíð.

Á grundvelli þeirra tilfella sem skoðuð voru nánar sem þáttur í þessu PSUSA ferli, er talið að fyrir hendi séu fullnægjandi gögn fyrir hinu virka efni í heildina litið til þess að færa rök fyrir því að þessar alvarlegu aukaverkanir (ADR) verði teknar með í lyfjaupplýsingum fyrir öll lyf sem innihalda glúkópyrróníum brómíð og sem falla undir þessa nánari skoðun (allar ábendingar nema varðandi langvinna teppusjúkdóma í lungum).

Því taldi PRAC í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga í hinu endurskoðaða PSUR, að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja, sem innihalda glúkópyrróníum brómíð (allar ábendingar nema varðandi langvinna teppusjúkdóma í lungum) væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir glúkópyrróníum brómíð (allar ábendingar nema varðandi langvinna teppusjúkdóma í lungum) , telur CMDh Fastanefnd um mannalyf að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum, sem innihalda glúkópyrróníum brómíð (allar ábendingar nema varðandi langvinna teppusjúkdóma í lungum) sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. Að því marki sem önnur lyf, sem innihalda glúkópyrróníum (allar ábendingar nema varðandi langvinna teppusjúkdóma í lungum), eru heimiluð nú um stundir í Evrópusambandinu, eða falla undir leyfisferli í framtíðinni í Evrópusambandinu, mælir CMDh með því að viðkomandi markaðsleyfum sé breytt þessu til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum um upplýsingar um lyf (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, ~~strikað yfir~~ texta sem hefur verið eytt)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Eftirtaldar aukaverkanir ætti að bæta við líffæraakerfisflokkun SOC um sjúkdóma í líffæraakerfi þar sem tekið er fram að tíðni þeirra sé „óþekkt“: ofurnæmi, ofnæmisbjúgur

Fylgiseðill

- 4. Hluti Hugsanlegar aukaverkanir: (eftirfarandi texta ætti að setja efst í kafla 4)

Láttu lækninn strax vita, finnur þú fyrir einhverju eftirtalinna einkenna - þú gætir þurft á bráðri læknismeðferð að halda:

Bólga, aðallega í andliti, vörum eða hálsi sem veldur erfiðleikum við að kyngja eða anda, kláði, útbrot. Þetta kann að vera merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofnæmisjúg (tíðni óþekkt, verður ekki áætluð á grundvelli fyrirliqqjandi gagna).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í maí 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	9. júlí 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	7. september 2016

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal glycopyrronium bromide (l-indikazzjonijiet kollha għajr għall-marda pulmonari ostruttiva kronika – '*chronic obstructive pulmonary disease*', COPD), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

L-informazzjoni dwar il-prodott għal prodotti li fihom glycopyrronium li jittieħdu man-nifs (indikati f'marda pulmonari ostruttiva kronika (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) ġiet aġġornata matul l-intervall tar-rapportar sabiex tinkludi r-reazzjonijiet avversi għall-medicina "anġjoedema" u "sensittività eċċessiva". B'mod kumulattiv, kien hemm għadd ta' rapporti ta' anġjoedema u sensittività eċċessiva bil-formulazzjonijiet parenterali ta' glycopyrronium bromide u għalkemm il-kazijiet ġew imħawwda minħabba medikazzjoni meħuda fl-istess hin, l-assoċjazzjoni kawżali ma' glycopyrronium bromide ma setgħatx tiġi eskluża.

Abbażi tal-kazijiet riveduti bħala parti minn din il-proċedura tal-PSUSA, huwa meqjus li hemm evidenza biżżejjed għas-sustanza attiva b'mod ġenerali biex tiġi ġġustifikata l-inklużjoni ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, adverse drug reactions) fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-prodotti kollha li fihom glycopyrronium bromide inkluzi f'din ir-riċensjoni (l-indikazzjonijiet kollha għajr COPD).

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSUR rivedut, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom glycopyrronium bromide (l-indikazzjonijiet kollha għajr COPD) kienu ġġustifikati.

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

Raġunijiet għal varjazzjoni tat-termeni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal glycopyrronium bromide (l-indikazzjonijiet kollha għajr għall-marda pulmonari ostruttiva kronika) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom glycopyrronium bromide (l-indikazzjonijiet kollha għajr għall-marda pulmonari ostruttiva kronika) mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom glycopyrronium bromide (l-indikazzjonijiet kollha għajr għall-marda pulmonari ostruttiva kronika) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti 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 tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott
(test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jizdiedu taħt is-SOC Disturbi fis-sistema immuni bi frekwenza "hux magħrufa" **sensittività eċċessiva, anġjoedema**

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli: (It-test li ġej għandu jitpoġġa fuq nett tas-sezzjoni 4)

Ikkonsulta tabib minnufih jekk tara xi sintomu minn dawn li ġejjin - jista' jkollok bżonn ta' kura medika urġenti:

Nefha prinċipalment tal-wiċċ, xofftejn jew grizmejn li tagħmilha diffiċli li tibla' jew tiehu nifs, ħakk u raxx. Dan jista' jkun sinjal ta' reazzjoni allerġika severa jew ta' anġjoedema (frekwenza mhux magħrufa, ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Anness III

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

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Mejju 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	9 ta' Lulju 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	7 ta' Settembru 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per glicopirronio bromuro (tutte le indicazioni ad eccezione della broncopneumopatia cronica ostruttiva), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Le informazioni sul prodotto dei medicinali a base di glicopirronio per inalazione (indicati per la broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO) sono state aggiornate durante l'intervallo di riferimento con le reazioni avverse da farmaci "angioedema" e "ipersensibilità". Complessivamente, ci sono state numerose segnalazioni di angioedema e ipersensibilità con le formulazioni parenterali di glicopirronio bromuro e, sebbene i casi non fossero chiari a causa dell'uso concomitante di altri medicinali, non è stato possibile escludere l'associazione causale con glicopirronio bromuro.

Sulla base dei casi analizzati nell'ambito di questa procedura PSUSA, si ritiene che le evidenze relative al principio attivo siano sufficienti a giustificare l'inclusione di queste reazioni avverse da farmaci (ADR) nelle informazioni sul prodotto per tutti i medicinali contenenti glicopirronio bromuro rientranti nell'ambito di questa revisione (tutte le indicazioni ad eccezione della BPCO).

Pertanto, alla luce dei dati presentati nello PSUR esaminato, il PRAC ha ritenuto che le modifiche apportate alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti glicopirronio bromuro (tutte le indicazioni ad eccezione della BPCO) fossero giustificate.

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

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su glicopirronio bromuro (tutte le indicazioni ad eccezione della broncopneumopatia cronica ostruttiva), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti glicopirronio bromuro (tutte le indicazioni ad eccezione della broncopneumopatia cronica ostruttiva) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti glicopirronio bromuro (tutte le indicazioni ad eccezione della broncopneumopatia cronica ostruttiva) attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse dovrebbero essere aggiunte alla classificazione per sistemi e organi "Disturbi del sistema immunitario" con frequenza "non nota": **ipersensibilità, angioedema**.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati: (il testo seguente dovrebbe essere inserito all'inizio del paragrafo 4)

Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi si rivolga immediatamente al medico perché potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:

gonfiore soprattutto di volto, labbra o gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, prurito ed eruzioni cutanee. Potrebbe essere segno di una reazione allergica grave o di angioedema (frequenza non nota, non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	9 luglio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 settembre 2016

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto glikopironio bromido (visos indikacijos, išskyrus lėtinę obstrukcinę plaučių ligą) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Ataskaitiniu laikotarpiu atnaujinti įkvepiamųjų glikopironio preparatų (vartojamų pagal lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (*LOPL*) indikaciją) informaciniai dokumentai – į juos įtrauktos nepageidaujamos reakcijos į vaistą „angioneurozinė edema“ ir „padidėjęs jautrumas“. Iš viso gauta keletas pranešimų apie angioneurozinės edemos ir padidėjusio jautrumo pasireiškimą atvejus vartojant parenterinius glikopironio bromido preparatus ir, nors tais atvejais pacientai taip pat vartojo kitus vaistus, priežastinio ryšio su glikopironio bromidu galimybės nebuvo galima atmesti.

Remiantis šios *PSUSA* procedūros metu peržiūretais atvejais, laikomasi nuomonės, jog apskritai yra pakankamai su veikliąja medžiaga susijusių įrodymų, kuriais galima pagrįsti šių nepageidaujamų reakcijų į vaistą įtraukimą į visų preparatų, kurių sudėtyje yra glikopironio bromido (visos indikacijos, išskyrus *LOPL*) ir kurie buvo įtraukti į šią peržiūrą, informacinius dokumentus.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrečiuose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokuose pateiktus duomenis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra glikopironio bromido (visos indikacijos, išskyrus *LOPL*), 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 glikopironio bromido (visos indikacijos, išskyrus lėtinę obstrukcinę plaučių ligą), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra glikopironio bromido (visos indikacijos, išskyrus lėtinę obstrukcinę plaučių ligą), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra įregistruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra glikopironio bromido (visos indikacijos, išskyrus lėtinę obstrukcinę plaučių ligą), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruotų vaistinių preparatų
informacinių dokumentų pakeitimai**

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

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasės „Imuninės sistemos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“: **padidėjęs jautrumas, angioneurozinė edema.**

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis (toliau nurodytą tekstą reikia įterpti 4 skyriaus pradžioje)

Pastebėję bent vieną iš toliau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją – Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

patinimas, daugiausia veido, lūpų ar gerklės srityje, dėl kurio tampa sunku ryti arba kvėpuoti, taip pat niežėjimas ir bėrimas. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos arba angioneurozinės edemos (dažnis nežinomas, negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) požymis.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. gegužės mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. liepos 9 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. rugsėjo 7 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par glikopironija bromīda (visām indikācijām, izņemot hronisku obstruktīvu plaušu slimību) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pārskata perioda laikā atjaunināta inhalējamo glikopironiju saturošo zāļu (indicētu hroniskai obstruktīvai plaušu slimībai (HOPS)), informācija, iekļaujot nevēlamās zāļu blakusparādības "angioedēma" un "paaugstināta jutība". Kopumā tika saņemti vairāki ziņojumi par angioedēmu un paaugstinātu jutību saistībā ar glikopironija bromīda parenterāli ievadāmām zāļu formām un, lai gan šos gadījumus bija izraisījusi vienlaicīga zāļu lietošana, cēloņsakarību ar glikopironija bromīdu nevarēja izslēgt.

Pamatojoties uz šajā PADZ vienotā novērtējuma procedūrā pārskatītajiem gadījumiem, tika uzskatīts, ka ir pietiekami daudz datu, lai pamatotu ar šo aktīvo vielu saistīto nevēlamo blakusparādību iekļaušanu visu to glikopironija bromīdu saturošu zāļu informācijā, kas iekļautas šajā pārskatā (visām indikācijām, izņemot HOPS).

Tāpēc, ņemot vērā pārskatītajos PADZ pieejamos datus, *PRAC* secināja, ka glikopironija bromīdu saturošu zāļu (visām indikācijām, izņemot HOPS) informācijas izmaiņas ir pamatotas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par glikopironija bromīdu (visām indikācijām, izņemot hronisku obstruktīvu plaušu slimību), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur glikopironija bromīdu (visām indikācijām, izņemot hronisku obstruktīvu plaušu slimību), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur glikopironija bromīdu (visām indikācijām, izņemot hronisku obstruktīvu plaušu slimību), vai tādas ES tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei (OSK) "Imūnās sistēmas traucējumi" ar biežumu "nav zināmi" jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības: **paaugstināta jutība, angioedēma.**

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts "Iespējamās blakusparādības": (šāds teksts jāiekļauj 4. punkta augšpusē)

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība:

galvenokārt sejas, lūpu vai rīkles tūska, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, nieze un izsitumi. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas vai angioedēmas pazīmes (biežums "nav zināmi", to nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2016. gada maija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 9. jūlijā.
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 7. septembrī.

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor glycopyrroniumbromide (alle indicaties behalve chronisch obstructieve longaandoening), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De productinformatie voor geïnhalerde producten die glycopyrronium bevatten (geïndiceerd voor de behandeling van chronisch obstructieve longaandoening (COPD)) werd tijdens de meldingsperiode aangepast om de bijwerkingen 'angio-oedeem' en 'overgevoelighedsreacties' op te nemen. Er was cumulatief een aantal meldingen van angio-oedeem en overgevoelighedsreacties bij gebruik van de parenterale formuleringen van glycopyrroniumbromide en hoewel bij deze gevallen sprake was van verstoring in verband met gelijktijdige medicatie, kon het oorzakelijk verband met glycopyrroniumbromide niet worden uitgesloten.

Op basis van de gevallen die als onderdeel van deze PSUSA-procedure zijn beoordeeld, wordt geoordeeld dat er voor de werkzame stof in totaliteit voldoende bewijs is om opname van deze bijwerkingen in de productinformatie voor alle producten die glycopyrroniumbromide bevatten en die in deze beoordeling zijn opgenomen (alle indicaties behalve COPD), te rechtvaardigen.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens in de beoordeelde PSUR's, van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die glycopyrroniumbromide bevatten (alle indicaties behalve COPD), gerechtvaardigd waren.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor glycopyrroniumbromide (alle indicaties behalve chronisch obstructieve longaandoening) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die glycopyrroniumbromide (alle indicaties behalve chronisch obstructieve longaandoening) bevatten ongewijzigd blijft 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 glycopyrroniumbromide (alle indicaties behalve chronisch obstructieve longaandoening) 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 productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOK 'Immuunsysteemaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend': overgevoeligheid, angio-oedeem

Bijsluiter

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen: (de volgende tekst dient bovenaan rubriek 4 te worden geplaatst)

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende symptomen bemerkt – u heeft mogelijk dringend medische behandeling nodig:

Zwelling, vooral van het gezicht, de lippen of de keel waardoor slikken of ademen wordt bemoeilijkt, jeuk en huiduitslag. Dit kan een teken zijn van een ernstige allergische reactie of angio-oedeem (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	mei 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	9 juli 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 september 2016

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelse(n)**

Vitenskapelige konklusjoner

Baser på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for glykopyrroniumbromid er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Produktinformasjonen for glykopyrroniumprodukter til inhalasjon (indisert ved kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)) ble oppdatert i rapporteringsperioden for å inkludere bivirkningene "angioødem" og "hypersensitivitet". Det har blitt rapportert fleretilfeller av angioødem og hypersensitivitet ved bruk av parenterale preparater med glykopyrroniumbromid, og selv om det i disse tilfellene forekom samtidig bruk av andre legemidler, kunne en årsakssammenheng med glykopyrroniumbromid ikke utelukkes.

På grunnlag av tilfellene som er gjennomgått som et ledd i denne forenklede PSUR-evalueringen, synes det samlet sett å være tilstrekkelig bevis at disse bivirkningene inkluderes i produktinformasjonen for alle preparater som inneholder glykopyrroniumbromid som er omfattet av denne gjennomgangen (alle indikasjoner unntatt kols).

I lys av dataene presentert i de gjennomgåtte PSUR-ene anså PRAC at det var påkrevd å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder glykopyrroniumbromid (alle indikasjoner unntatt kols).

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag forendring ivilkårene i markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for glykopyrroniumbromid (alle indikasjoner unntatt kols) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder glykopyrroniumbromid (alle indikasjoner unntatt kronisk obstruktiv lungesykdom) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder glykopyrroniumbromid (alle indikasjoner unntatt kronisk obstruktiv lungesykdom) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i preparatomtalen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettetekst er ~~overstrøket~~)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføyes under organklasser Forstyrrelser i immunsystemet med frekvensen "ikke kjent": hypersensitivitet, angioødem

Pakningsvedlegg

- Punkt 4. Mulige bivirkninger: (Følgende tekst skal settes inn først i punkt 4)

Ta straks kontakt med lege dersom du merker noen av følgende symptomer – du trenger kanskje umiddelbar legehjelp:

Hevelse hovedsakelig i ansikt, lepper eller svelg som gjør det vanskelig å svelge eller puste, kløe og utslett. Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon eller angioødem (hyppighet ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDhs møte i mai 2016
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	9. juli 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender innendringssøknad):	7. september 2016

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących bromku glikopironium (wszystkie wskazania z wyjątkiem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), wnioski naukowe są następujące:

Druki informacyjne dotyczące wziewnych produktów zawierających glikopironium [wskazanych do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)] zostały w okresie raportowania zaktualizowane poprzez dodanie działań niepożądanych „obrzęk naczynioruchowy” i „nadwrażliwość”. Pojawiło się w sumie wiele zgłoszeń, dotyczących obrzęku naczynioruchowego i nadwrażliwości po zastosowaniu pozajelitowych postaci bromku glikopironium i chociaż przypadki te nie były w pełni jednoznaczne z powodu równoczesnego stosowania innych leków, nie można było wykluczyć ich związku przyczynowego z bromkiem glikopironium.

Na podstawie przypadków poddanych przeglądowi w ramach niniejszej procedury PSUSA, uznano, że istnieją wystarczające dowody dotyczące ogólnie substancji czynnej, aby uzasadnić zamieszczenie tych działań niepożądanych (ADR) w drukach informacyjnych wszystkich objętych niniejszym przeglądem produktów zawierających bromek glikopironium (wszystkie wskazania z wyjątkiem POChP).

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w ocenianych raportach PSUR, komitet PRAC uznał wprowadzenie zmian w treści druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających bromek glikopironium (wszystkie wskazania z wyjątkiem POChP) za uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bromku glikopironium (wszystkie wskazania z wyjątkiem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających bromek glikopironium (wszystkie wskazania z wyjątkiem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające bromek glikopironium (wszystkie wskazania z wyjątkiem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością „częstość nieznana”: **nadwrażliwość, obrzęk naczyńioruchowy**

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane: (następujący tekst należy umieścić na początku punktu 4)

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów – może być konieczne szybkie uzyskanie pomocy medycznej.

Obrzęk głównie twarzy, warg lub gardła, utrudniający połykanie lub oddychanie, świąd i wysypki. Może to być objaw ciężkiej reakcji alergicznej lub obrzęku naczyńioruchowego (częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	9 lipca 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	7 września 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para brometo de glicopirrónio (todas as indicações exceto doença pulmonar obstrutiva crónica), as conclusões científicas são as seguintes:

A informação do medicamento de medicamentos de glicopirrónio inalados (indicados para a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)), foi atualizada durante o período do relatório, de modo a passar a incluir as reações adversas ao medicamento «angioedema» e «hipersensibilidade». Cumulativamente, foram comunicadas várias ocorrências de angioedema e hipersensibilidade relacionadas com formulações parentéricas de brometo de glicopirrónio. Apesar dos casos serem confundidos devido a medicação concomitante, a associação causal com brometo de glicopirrónio não pode ser excluída.

Com base nos casos revistos no âmbito deste procedimento de avaliação única do relatório periódico de segurança, considera-se que existem evidências suficientes relativas à substância ativa em geral para justificar a inclusão destas reações adversas ao medicamento (RAM) na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm brometo de glicopirrónio incluídos nesta revisão (todas as indicações exceto DPOC).

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no RPS revisto, o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm brometo de glicopirrónio incluídos nesta revisão (todas as indicações exceto DPOC).

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a brometo de glicopirrónio (todas as indicações exceto DPOC), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm brometo de glicopirrónio (todas as indicações exceto DPOC) se mantém inalterado 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 brometo de glicopirrónio (todas as indicações exceto DPOC) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE 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 procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto suprimido ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças do sistema imunitário», com frequência «desconhecida»: **hipersensibilidade, angioedema**

Folheto Informativo

- Secção 4. Efeitos secundários possíveis: (deverá acrescentar-se o seguinte texto no início da secção 4)

Contacte imediatamente um médico caso note qualquer um dos sintomas seguintes - poderá ter de receber tratamento médico urgente:

inchaco principalmente do rosto, lábios ou garganta causando dificuldades na deglutição ou respiração, comichão e urticária. Estes poderão ser um sinal de reação alérgica grave ou angioedema (de frequência desconhecida, dado que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Anexo III

Calendário para a implementação do presente parecer

Calendário para a implementação do presente parecer

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de maio de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	9 de julho de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de setembro de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru bromura de glicopiriniu (toate indicațiile cu excepția bronhopneumopatiei cronice obstructive), concluziile științifice sunt următoarele:

Informațiile referitoare la medicamentele care conțin glicopiriniu cu administrare inhalatorie [indicate în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO)] au fost actualizate în timpul intervalului de raportare pentru a include reacțiile adverse la medicament „edem angioneurotic” și „hipersensibilitate”. În mod cumulativ, au existat mai multe raportări de edem angioneurotic și de hipersensibilitate în asociere cu formulările de bromură de glicopiriniu cu administrare parenterală și, deși cazurile nu au fost clare din cauza administrării concomitente a altor medicamente, nu a putut fi exclusă asocierea cauzală cu bromura de glicopiriniu.

Pe baza cazurilor evaluate în cadrul acestei proceduri PSUSA, se consideră că există suficiente dovezi privind substanța activă în general, care să justifice includerea acestor reacții adverse la medicament (RAM) în informațiile referitoare la toate medicamentele care conțin bromură de glicopiriniu vizate de această evaluare (toate indicațiile cu excepția BPCO).

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile evaluate, PRAC a considerat că se justifică modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin bromură de glicopiriniu (toate indicațiile cu excepția BPCO).

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru bromura de glicopiriniu (toate indicațiile cu excepția bronhopneumopatiei cronice obstructive), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin bromură de glicopiriniu (toate indicațiile cu excepția bronhopneumopatiei cronice obstructive) rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificate autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin bromură de glicopiriniu (toate indicațiile cu excepția bronhopneumopatiei cronice obstructive) sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

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

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

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO Tulburări ale sistemului imunitar cu frecvență „necunoscută”: hipersensibilitate, edem angioneurotic

Prospect

- Punctul 4. Reacții adverse posibile: (următorul text trebuie introdus la începutul punctului 4)

Consultați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele simptome – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

Umflare, în special a feței, buzelor sau gâtului care determină dificultăți de înghițire sau respirație, mâncărimi și erupții cutanate. Acesta ar putea fi un semn de reacție alergică severă sau de edem angioneurotic (frecvența nu este cunoscută și nu poate fi estimată din datele disponibile).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din mai 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	9 iulie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	7 septembrie 2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za glikopironijev bromid (vse indikacije, razen kronične obstruktivne pljučne bolezni) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

Informacije o zdravilu za inhalacijska zdravila z glikopironijem (indicirana za kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB)) so bile posodobljene v obdobju poročanja in vključujejo neželena učinka angioedem in preobčutljivost. Skupno je bilo precej poročil o angioedemu in preobčutljivosti v povezavi s parenteralnimi formulacijami glikopironijevega bromida, in čeprav so primeri zavajajoči zaradi sočasnih zdravil, vzročne povezave z glikopironijevim bromidom ni mogoče izključiti.

Glede na primere, pregledane v okviru tega postopka PSUSA, se šteje, da je skupno dovolj dokazov za učinkovino, zaradi katerih je treba vključiti ta neželena učinka v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo glikopironijev bromid, ki je bil vključen v ta pregled (vse indikacije, razen KOPB).

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo glikopironijev bromid (vse indikacije, razen KOPB).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za glikopironijev bromid (vse indikacije, razen kronične obstruktivne pljučne bolezni) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo glikopironijev bromid (vse indikacije, razen kronične obstruktivne pljučne bolezni), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo glikopironijev bromid (vse indikacije, razen kronične obstruktivne pljučne bolezni), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

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

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

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni imunskega sistema“ je treba dodati naslednja neželena učinka z neznano pogostnostjo: **preobčutljivost, angioedem**.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4. Možni neželeni učinki: (naslednje besedilo je treba navesti na začetku poglavja 4)

Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom – morda boste potrebovali nujno zdravljenje:

Otekanje obraza, ustnic ali grla, kar otežuje požiranje ali dihanje, srbenje in izpuščaji. To je lahko znak hude alergijske reakcije ali angioedema (pogostnost neznana, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh maja 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	9. julij 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. september 2016

Príloha I

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

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre glykopyrónium bromid (všetky indikácie okrem chronickej obštrukčnej choroby pľúc) sú vedecké závery nasledovné:

Informácie o lieku pre inhalačné lieky obsahujúce glykopyrónium [indikované pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (CHOCHP)] boli aktualizované počas intervalu podávania hlásení, aby boli uvedené nežiaduce reakcie na liek „angioedém“ a „precitlivenosť“. Celkovo bolo hlásených niekoľko prípadov angioedému a precitlivenosti pri použití parenterálnych foriem glykopyrónium bromidu, a hoci bola v týchto prípadoch použitá súbežná liečba, príčinnú súvislosť s glykopyrónium bromidom nie je možné vylúčiť.

Na základe prípadov preskúmaných v rámci tohto postupu PSUSA sa usúdilo, že k dispozícii sú dostatočné dôkazy pre účinnú látku, aby boli tieto nežiaduce reakcie na liek uvedené v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce glykopyrónium bromid zahrnuté v tomto preskúmaní (všetky indikácie okrem CHOCHP).

Vzhľadom na údaje uvedené v preskúmaných správach PSUR výbor PRAC usúdil, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku v prípade liekov obsahujúcich glykopyrónium bromid (všetky indikácie okrem CHOCHP).

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre glykopyrónium bromid (všetky indikácie okrem chronickej obštrukčnej choroby pľúc) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich glykopyrónium bromid (všetky indikácie okrem chronickej obštrukčnej choroby pľúc) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce glykopyrónium bromid (všetky indikácie okrem chronickej obštrukčnej choroby pľúc), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy imunitného systému“ s neznámou frekvenciou sa majú pridať tieto nežiaduce reakcie: **precitlivenosť**, **angioedém**.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4. Možné vedľajšie účinky: (hore v časti 4 má byť uvedený tento text)

Ak zbadáte ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, ihneď vyhľadajte lekára – možno budete potrebovať urgentné lekárske ošetrovanie:

Opuch, najmä tváre, pier alebo hrdla, ktorý spôsobuje problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní, svrbenie a vyrážky. Mohol by to byť príznak závažnej alergickej reakcie alebo angioedému (neznáme, z dostupných údajov).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v máji 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	9. júla 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	7. septembra 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för glykopyrroloniumbromid (samtliga indikationer förutom kronisk obstruktiv lungsjukdom) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Produktinformationen för glykopyrroloniumprodukter för inhalation (indicerat för kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)) uppdaterades under rapportintervallet till att omfatta biverkningarna "angioödem" och "överkänslighet". Över tid har det förekommit ett antal rapporter om angioödem och överkänslighet med de parenterala beredningarna av glykopyrroloniumbromid och även om samtidig medicinering utgjorde förväxlingsfaktorer i dessa fall kan ett orsakssamband inte uteslutas.

Baserat på de fall som granskats som en del av detta PSUSA-förfarandet anses det att det totalt sett finns tillräckliga bevis för den aktiva substansen för att motivera att dessa biverkningar förs in i produktinformationen för alla produkter som innehåller glykopyrroloniumbromid som ingår i denna granskning (samtliga indikationer förutom KOL).

Baserat på de data som presenterades i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna ansåg PRAC att ändringarna i produktinformationen för de läkemedel som innehåller glykopyrroloniumbromid (samtliga indikationer förutom KOL) var motiverade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för glykopyrroloniumbromid (samtliga indikationer förutom kronisk obstruktiv lungsjukdom) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller glykopyrroloniumbromid (samtliga indikationer förutom kronisk obstruktiv lungsjukdom) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

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

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

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

Produktresumé

Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under SOK Immunsystemet med frekvensen "ingen känd frekvens": överkänslighet, angioödem

Bipacksedel

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar: (följande text ska föras in först i avsnitt 4)

Kontakta omedelbart läkare om du drabbas av något av följande symtom, eftersom du då kan behöva akut vård.

Svullnad i främst ansiktet, läpparna eller svalget, vilket kan göra det svårt att svälja eller andas, klåda och utslag. Detta kan vara ett tecken på en allvarlig allergisk reaktion eller angioödem (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	09/07/2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	07/09/2016