



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 May 2016
EMA/471859/2016
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 / neostigmine

Procedure no.: PSUSA/00001557/201509



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/неостигмин, научните заключения са, както следва:

В литературата са съобщени кумулативно два случая на анафилаксия, които предполагат наличие на причинно-следствена връзка на анафилаксия, предизвикана от неостигмин по време на операция. Въз основа на прегледа на случая, съобщен през периода на докладване, времето до поява на реакцията предполага наличие на причинно-следствена връзка, а резултатите от интрадермалните кожни тестове с неостигмин при разреждане 1/100 са положителни, поради което не може да бъде изключена връзка между гликопирониум/неостигмин и риск от анафилактична реакция и това следва да бъде отразено съответно в точка 4.8 на продуктовата информация.

Въз основа на прегледа на Eudravigilance, кумулативно има 27 случая на ангиоедем, свързан с употребата на парентерални форми на гликопирониум. Въз основа на прегледа на случаите, съобщени през периода на докладване, не може да бъде изключена причинно-следствена връзка между употребата на гликопирониум и появата на ангиоедем и свръхчувствителност, поради което следва да бъде съответно отразено в точка 4.8 на продуктовата информация.

Поради това, предвид данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информацията за лекарствените продукти, съдържащи гликопирониум/неостигмин са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи гликопирониум/неостигмин, 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 информацията (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

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

Листовка

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

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

Подуване на лицето, устните или гърлото, което затруднява преглъщането или дишането, обрив, сърбеж, уртикария или замаяност. Това може да са признаци на ангиоедем или тежка алергична реакция (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 aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) glykopyrronia/neostigminu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V literatuře byly celkově hlášeny 2 případy anafylaxe, což naznačuje příčinnou souvislost anafylaxe vyvolané neostigminem během chirurgického zákroku. Na základě vyhodnocení případu hlášeného během sledovaného období svědčila doba do rozvoje anafylaxe o příčinné souvislosti, přičemž výsledky intradermálních kožních testů pro neostigmin v ředění 1/100 byly pozitivní. Nelze tedy vyloučit souvislost mezi glykopyrroniem/neostigminem a rizikem anafylaktické reakce, a proto by tato skutečnost měla být uvedena v bodě 4.8 informací o přípravku.

V databázi EudraVigilance bylo v souvislosti s parenterálními lékovými formami obsahujícími glykopyrronium zaznamenáno celkově 27 případů angioedému. Na základě vyhodnocení případů hlášených během hodnoceného období nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi podáním glykopyrronia a rozvojem angioedému a přecitlivělostí, a proto by tato skutečnost měla být uvedena v bodě 4.8 informací o přípravku.

Výbor PRAC tudíž dospěl s přihlédnutím k údajům uvedeným v hodnocených zprávách o bezpečnosti (PSUR) k závěru, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících glykopyrronium/neostigmin jsou nezbytné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se glykopyrronia/neostigminu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících glykopyrronium/neostigmin 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 glykopyrronia/neostigminu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

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

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

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy imunitního systému“ s frekvencí „není známo“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky: **hypersenzitivita, angioedém, anafylaktická reakce.**

Příbalová informace

- Bod 4 (Následující text by měl být uveden na začátku bodu 4.)

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

otok obličeje, rtů nebo hrdla, který ztěžuje polykání nebo dýchání, vyrážka, svědění, kopřivka nebo závrať. Může se jednat o příznak angioedému nebo závažné alergické reakce (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/neostigmin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Kumulativt er to tilfælde af anafylaksi rapporteret i litteraturen, som tyder på en kausalitet af anafylaksi induceret af neostigmin under kirurgiske indgreb. På baggrund af gennemgangen af tilfældene indrapporteret i løbet af indrapporteringsperioden pegede tidspunktet for de første bivirkningers indtræden på en kausalitet, og resultaterne af intradermal hudtest for neostigmin ved en 1/100 opløsning af neostigmin var positive, det kan ikke udelukkes at der er en sammenhæng mellem glycopyrronium/neostigmin og risikoen for en anafylaktisk reaktion, og derfor bør dette nævnes i afsnit 4.8 i produktinformationen i henhold hertil.

På baggrund af en gennemgang af EudraVigilance var der kumulativt 27 tilfælde af angioødem i sammenhæng med parenterale formuleringer af glycopyrronium. På baggrund af en gennemgang af tilfældene indrapporteret i løbet af indrapporteringsperioden kan det ikke udelukkes at der er en kausal sammenhæng mellem administration af glycopyrronium og nyt angioødem og overfølsomhed, og derfor bør dette nævnes i afsnit 4.8 i produktinformationen i henhold hertil.

Derfor, i lyset af data præsenteret i gennemgåede PSUR'er, har PRAC afgjort, at ændringer af produktinformationen for lægemidler, som indeholder glycopyrronium/neostigmin, 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/neostigmin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder glycopyrroniumbromid/neostigmin, 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/neostigmin 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 produktresumeeet (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, anafylaktisk reaktion.

Indlægsseddel

- Afsnit 4 (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, hududslæt, kløe, nældefeber og svimmelhed. Det kan være tegn på angioødem eller en svær allergisk reaktion (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 dem/den PSUR für Glycopyrronium/Neostigmin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Zusammengenommen gab es 2 Fälle von Anaphylaxie, über die in der Literatur berichtet wurde, die auf einen Kausalzusammenhang mit einer durch Neostigmin induzierten Anaphylaxie während Operationen hindeuteten. Aufgrund der Prüfung des während des Berichtszeitraums beschriebenen Falls, bei dem die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Symptome auf einen Kausalzusammenhang hindeutete und die Ergebnisse der intradermalen Hauttests auf Neostigmin in einer 1/100-Verdünnung positiv waren, kann ein Zusammenhang zwischen Glycopyrronium/Neostigmin und dem Risiko des Auftretens einer anaphylaktischen Reaktion nicht ausgeschlossen werden und sollte deshalb entsprechend in den Abschnitten 4.8 der Produktinformation zum Ausdruck gebracht werden.

Die Prüfung von Eudravigilance ergab zusammengenommen 27 Fälle von Angioödem in Zusammenhang mit parenteralen Formulierungen von Glycopyrronium. Aufgrund der Prüfung der während des Berichtszeitraums beschriebenen Fälle kann eine Kausalbeziehung zwischen der Verabreichung von Glycopyrronium und dem Auftreten von Angioödem und Überempfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden und sollte deshalb entsprechend in den Abschnitten 4.8 der Produktinformation zum Ausdruck gebracht werden.

Daher war der PRAC angesichts der im Zuge des PSUR-Bewertungsverfahrens vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Glycopyrronium/Neostigmin enthalten, gerechtfertigt waren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

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

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Glycopyrronium/Neostigmin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktische Reaktion.**

Packungsbeilage

- Abschnitt 4 (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 des Gesichts, der Lippen oder des Rachens, die das Schlucken oder Atmen erschweren, Ausschlag, Juckreiz, Nesselausschläge und Schwindel. Dies könnte ein Anzeichen eines Angioödems oder einer schweren allergischen Reaktion sein (Häufigkeit unbekannt, 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 την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το γλυκοπυρρόνιο/τη νεοστιγμίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται συνολικά 2 περιστατικά αναφυλαξίας, τα οποία υποδεικνύουν την ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ της αναφυλαξίας και της νεοστιγμίνης κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Από την εξέταση του περιστατικού που αναφέρθηκε κατά την περίοδο αναφοράς, όπου ο χρόνος έως την εμφάνιση ήταν ενδεικτικός της ύπαρξης αιτιώδους σχέσης και τα αποτελέσματα των ενδοδερμικών δοκιμασιών για τη νεοστιγμίνη σε αραιώση 1/100 ήταν θετικά, η συσχέτιση μεταξύ του γλυκοπυρρόνιου/της νεοστιγμίνης και του κινδύνου αναφυλακτικής αντίδρασης δεν μπορεί να αποκλειστεί και, συνεπώς, πρέπει να συμπεριληφθεί αναλόγως στην παράγραφο 4.8 των πληροφοριών προϊόντος.

Έπειτα από ανασκόπηση στο σύστημα Eudravigilance, προέκυψαν συνολικά 27 περιστατικά αγγειοιδήματος που σχετιζόνταν με παρεντερικά σκευάσματα γλυκοπυρρόνιου. Από την εξέταση των περιστατικών που αναφέρθηκαν κατά την περίοδο αναφοράς προέκυψε ότι η ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ της χορήγησης γλυκοπυρρόνιου και της εμφάνισης αγγειοιδήματος και υπερευαισθησίας δεν μπορεί να αποκλειστεί και, συνεπώς, πρέπει να συμπεριληφθεί αναλόγως στην παράγραφο 4.8 των πληροφοριών προϊόντος.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν γλυκοπυρρόνιο/νεοστιγμίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

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

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

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

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) πρέπει να προστεθεί(-ούν) στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος» με ένδειξη συχνότητας «Μη γνωστή»: **υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση.**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4 (Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί στην αρχή της παραγράφου 4)

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

Οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη ή στον φάρυγγα το οποίο προκαλεί δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση και ζάλη. Αυτά τα συμπτώματα μπορούν να αποτελούν ενδείξεις αγγειοοιδήματος ή σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (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

Annex I

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

Scientific conclusions

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

Cumulatively there were 2 cases of anaphylaxis reported in the literature, suggesting a causal association of anaphylaxis induced by neostigmine during surgery. Based on the review of the case reported during the reporting period the time to onset was indicative of a causal association and results of intradermal skin tests for neostigmine at a 1/100 dilution were positive, an association between glycopyrronium/neostigmine and the risk of anaphylactic reaction cannot be excluded and therefore should be reflected in sections 4.8 of the product information accordingly.

Based on a review of Eudravigilance, cumulatively there were 27 cases of angioedema in association with parenteral formulations of glycopyrronium. Based on the review of the cases reported during the reporting period, a causal relationship between the administration of glycopyrronium and onset of angioedema and hypersensitivity cannot be excluded and therefore should be reflected in sections 4.8 of the product information accordingly.

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

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

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

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

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

Annex II

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

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

Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC Immune system disorders with a frequency of not known: **hypersensitivity, angioedema, anaphylactic reaction.**

Package Leaflet

- Section 4 (The following text should be placed at the top of section 4)

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

Swelling of the face, lips or throat which makes it difficult to swallow or breathe, rash, itching, hives and dizziness. This could be a sign of an angioedema or a severe allergic reaction (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 :	9 July 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	7 September 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 glicopirronio/neostigmina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En un acumulado se notificaron 2 casos de anafilaxia en la literatura, lo que sugiere una asociación causal de anafilaxia inducida por neostigmina durante la cirugía. De acuerdo con la revisión del caso durante el periodo de referencia, el tiempo de latencia era indicativo de una asociación causal y los resultados de las pruebas cutáneas intradérmicas para neostigmina a una dilución 1:100 fueron positivos; no se puede excluir una asociación entre el glicopirronio/neostigmina y el riesgo de reacción anafiláctica, por lo tanto se debe reflejar en la sección 4.8 de la información sobre el producto.

De acuerdo con una revisión de EudraVigilance, En un acumulado se notificaron 27 casos de angioedema asociado a formulaciones parenterales de glicopirronio. De acuerdo con la revisión de los casos notificados durante el periodo de referencia, no se puede excluir una relación causal entre la administración de glicopirronio y la aparición de angioedema e hipersensibilidad, esta información se debe incluir en la sección 4.8 de la información sobre el producto.

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 glicopirronio/neostigmina estaban justificados.

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

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

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

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización o 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 glicopirronio/neostigmina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información sobre el 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, reacción anafiláctica.**

Prospecto

- Sección 4 (el siguiente texto se debe incluir en la parte superior de la sección 4)

Contacte inmediatamente con el médico si presenta alguno de los siguientes síntomas-es posible que requiera tratamiento médico urgente:

Hinchazón de cara, labios o garganta que pueda causar dificultad para tragar o respirar; erupción; prurito; urticaria y mareo. Podría ser un signo de angioedema o de una reacción alérgica grave (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

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt glykopyrrooniumia / neostigmiinia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kirjallisuudessa on raportoitu kumulatiivisesti kaksi anafylaksiatapausta, jotka viittaavat leikkauksen aikana annetun neostigmiiniin ja anafylaksian väliseen kausaaliseen yhteyteen. Raportointijakson aikana ilmoitetun tapauksen arvioinnissa anafylaksian ilmaantumiseen kuluva aika viittasi kausaalisuuteen, ja neostigmiinilla laimennoksella 1:100 tehtyjen intradermaalisten ihotestien tulokset olivat positiivisia. Tämän vuoksi glykopyrrooniumin/neostigmiinin ja anafylaktisen reaktion riskin välistä yhteyttä ei voida sulkea pois ja asiasta on vastaavasti mainittava valmistetietojen kohdassa 4.8.

Eudravigilance-tietokannasta saatujen tietojen mukaan glykopyrrooniumia sisältävien parenteraalisten valmisteiden yhteydessä on esiintynyt kumulatiivisesti 27 angioedeematapausta. Raportointijakson aikana ilmoitettujen tapauksen arvioinnin perusteella syy-yhteyttä glykopyrrooniumin annon ja angioedeeman ja yliherkkyyden alkamisen välillä ei voida sulkea pois ja siksi asiasta on vastaavasti mainittava valmistetietojen kohdassa 4.8.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea näin ollen katsoi määräaikaisissa turvallisuuskatsauksissa esitettyjen tietojen perusteella, että muutokset glykopyrrooniumia / neostigmiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Glykopyrrooniumia / neostigmiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että glykopyrrooniumia / neostigmiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

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

Pakkausseloste

- Kohta 4 (Seuraava teksti on mainittava kohdan 4 alussa)

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

Kasvojen, huulten tai nielun turvotus, mikä aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, ihottuma, kutina, nokkosihottuma ja huimaus. Tämä voi olla merkki angioedeemasta tai vaikeasta allergisesta reaktiosta (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:	9.7.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	7.9.2016

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de
l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR concernant le glycopyrronium/la néostigmine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au total, deux cas d'anaphylaxie ont été rapportés dans la littérature publiée, suggérant un lien causal d'anaphylaxie induite par la néostigmine pendant une intervention chirurgicale. D'après l'évaluation du cas rapporté pendant la période de déclaration, le délai avant l'apparition indiquait un lien causal et les résultats des tests cutanés intradermiques pour la néostigmine diluée au 1/100 étaient positifs; un lien entre le glycopyrronium/la néostigmine et le risque de réaction anaphylactique ne peut pas être exclu et doit donc être mentionné dans la rubrique 4.8 des informations sur le produit en conséquence.

D'après une évaluation des données d'Eudravigilance, 27 cas au total d'angioedème en lien avec des formulations parentérales de glycopyrronium ont été mis évidence. D'après l'évaluation des cas rapportés pendant la période de déclaration, un lien causal entre l'administration de glycopyrronium et l'apparition de l'angioedème et de l'hypersensibilité ne peut être exclu et doit donc être mentionné dans la rubrique 4.8 des informations sur le produit en conséquence.

Au vu des données présentées dans le ou les PSUR évalué(s), le PRAC a donc estimé que des modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant du glycopyrronium/de la néostigmine étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

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

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du glycopyrronium/de la néostigmine sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

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

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter le ou les effet(s) indésirable(s) suivant(s) dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système immunitaire» avec une fréquence «indéterminée»: **hypersensibilité, angioedème, réaction anaphylactique.**

Notice

- Rubrique 4 (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, de l'urticaire et des étourdissements. Ces symptômes pourraient être le signe d'un angioedème ou d'une réaction allergique sévère (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 periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za glikopironij/neostigmin, znanstveni zaključci su sljedeći:

U literaturi se navode ukupno dva slučaja anafilaksije koja ukazuju na uzročnu povezanost tih anafilaksija s primjenom neostigmina tijekom operacije. Na temelju pregleda slučaja zabilježenog tijekom izvještajnog razdoblja, vrijeme javljanja ukazivalo je na uzročnu povezanost, a rezultati intradermalnih kožnih testova za neostigmin u otopini omjera 1/100 bili su pozitivni i stoga nije moguće isključiti povezanost između glikopironija/neostigmina i rizika od anafilaktičke reakcije te je to, sukladno navedenom, potrebno navesti u dijelu 4.8. informacija o lijeku.

Na temelju preglednih podataka iz sustava Eudravigilance, ukupno je zabilježeno 27 slučajeva angioedema povezanih s parenteralnim oblicima glikopironija. Na temelju pregleda slučajeva zabilježenih tijekom razdoblja izvješćivanja, nije moguće isključiti uzročnu povezanost između primjene glikopironija i pojave angioedema i preosjetljivosti i stoga je to potrebno, sukladno navedenome, navesti u dijelu 4.8. informacija o lijeku.

Stoga je PRAC, s obzirom na podatke navedene u pregledanom PSUR-u(ovima), zaključio da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže glikopironij/neostigmin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za glikopironij/neostigmin, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrže glikopironij/neostigmin ostaje 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 procjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže glikopironij/neostigmin, 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 sljedeću(e) nuspojavu(e) pod „Poremećaji imunološkog sustava” u okviru klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato”: **preosjetljivost, angioedem, anafilaktička reakcija**

Uputa o lijeku

- Dio 4. (Sljedeći je tekst potrebno staviti na početak dijela 4.)

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma jer će Vam možda biti potrebno hitno liječenje:

Oticanje lica, usana ili grla koje otežava gutanje ili disanje, osip, svrbež, koprivnjača i omaglica. To može ukazivati na pojavu angioedema ili teške alergijske reakcije (učestalost nepoznata i nije ju moguće procijeniti na temelju 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 izmjenju):	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/neosztigmin kombinációra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A szakirodalomban eddig összesítve 2 anafilaxiás esetről számoltak be, ami a műtét során alkalmazott neosztigmin által kiváltott anafilaxiát illetően okozati kapcsolatra utal. Mivel a jelentési időszakban jelentett eset értékelése alapján az esemény kezdetének időpontja okozati összefüggésre utal, és az 1/100 hígításban neosztigminnel végzett intradermális bőrteszt pozitív eredményeket hozott, a glikopirronium/neosztigmin kombináció és az anafilaxiás reakció közötti összefüggés nem zárható ki, ezért ennek megfelelően ezt az alkalmazási előírást 4.8 pontjában szerepeltetni kell.

Az Eudravigilance adatbázis értékelése alapján a glikopirronium parenterális gyógyszerformáival összefüggésben eddig összesen 27 angioödémás eset fordult elő. A jelentési időszakban jelentett esetek értékelése alapján a glikopirronium alkalmazása, illetve az angioödéma és a túlérzékenység jelentkezése közötti okozati összefüggés nem zárható ki, ezért ennek megfelelően ezt az alkalmazási előírást 4.8. pontjában szerepeltetni kell.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a glikopirroniumot/neosztigmint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A glikopirronium/neosztigmin kombinációra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a glikopirronium/neosztigmin hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az e PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, glikopirroniumot/neosztigmint 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 gyógyszer(ek) 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 mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: túlérzékenység, angioödéma, anafilaxiás reakció.

Betegtájékoztató

- 4. pont (A 4. pont elején az alábbi szöveget kell beilleszteni)

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

Az arc, az ajak vagy a torok bedagadása, amely megnehezíti a nyelést vagy a légzést, valamint bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés és szédülés. Ez angioödéma vagy súlyos allergiás reakció 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

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um reglulega uppfærða öryggisskýrslu (PSUR) fyrir glúkópyrróníum / neóstigmín, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Samantalið hefur verið tilkynnt um 2 tilfelli bráðaofnæmis í fagritum, sem bendir til orsakatengsla þar sem neóstigmín kallar fram bráðaofnæmi. Á grundvelli nánari skoðunar á því tilfelli sem tilkynnt var um á tilkynningartímanum, benti sá tími sem leið fram að því að sjúkdómur kom í ljós, til orsakatengsla, og á grundvelli þess að niðurstöður húðprófana m.t.t. neóstigmín þar sem þynning var 1/100 voru jákvæðar, er ekki hægt að útiloka tengsl milli glúkópyrróníum/neóstigmín og hættu á bráðaofnæmi, og þar af leiðandi þarf þessi áhætta að koma fram í kafla 4.8 í vöruupplýsingum til samræmis.

Á grundvelli nánari skoðunar af hálfu Eudravigilance gagnagrunnsins, komu fram 27 tilfelli af ofnæmisjúg í tengslum við glúkópyrróníum í stungu- eða innrennslislyfjaformi. Á grundvelli nánari skoðunar á þeim tilfellum sem tilkynnt var um á tilkynningartímanum er ekki hægt að útiloka orsakatengsl milli gjafar á glúkópyrróníum og upphafs á ofnæmisjúg og ofurnæmis og þar af leiðandi þarf þessi áhætta að koma fram í kafla 4.8 í vöruupplýsingum til samræmis.

Því taldi PRAC í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga í hinni endurskoðuðu reglulega uppfærðu öryggisskýrslu (PSUR) að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja, sem innihalda glúkópyrróníum/neóstigmín, væru réttlætanlegar.

CMDh Fastanefnd um mannalyf er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins(anna)

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir glúkópyrróníum/neóstigmín, telur CMDh Fastanefnd um mannalyf að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu-lyfjunum, sem innihalda glúkópyrróníum/neóstigmín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh Fastanefnd um mannalyf kemst að þeirri niðurstöðu að markaðsleyfi (eitt eða fleiri) lyfja sem falla undir þetta eina PSUR mat ætti að breyta. CMDh mælir með því að markaðsleyfi annarra lyfja sem innihalda glúkópyrróníum/neóstigmín og eru núna með markaðsleyfi innan ESB, eða fá markaðsleyfi innan ESB í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfs(ja) með landsmarkaðsleyfi

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

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Eftirtalin -taldar aukaverkun(-anir) ætti að bæta við líffærakerfisflokkun SOC „Sjúkdómar í líffærakerfi“ þar sem tekið sé fram að tíðni sé „óþekkt“: ofurnæmissvörun, ofnæmisbjúgur bráðaofnæmi.

Fylgiseðill

- Kafli 4 (Eftirfarandi texta ætti að setja efst í kafla 4)

Láttu lækninn strax vita, finnur þú fyrir eftirfarandi einkennum - þú gætir þurft á bráðri lækningu að halda:

Bólga í andliti, vörum eða hálsi sem veldur erfiðleikum við að kyngja eða anda, útbrot, kláði, ofsakláði og sundl. Þetta kann að vera merki um ofnæmisjúg eða alvarleg ofnæmisviðbrögð (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 þar til bærum yfirvöldum í viðkomandi löndum:	9. júlí 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	7. september 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/neostigmina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

nel complesso, in letteratura sono stati descritti due casi di anafilassi, che suggeriscono un'associazione causale di anafilassi indotta da neostigmina durante intervento chirurgico. In base all'analisi del caso segnalato durante il periodo di riferimento, il momento dell'insorgenza era indicativo di un'associazione causale e i risultati dei test cutanei intradermici per neostigmina diluita in un rapporto 1:100 erano positivi; pertanto, un'associazione tra glicopirronio/neostigmina e il rischio di reazione anafilattica non può essere esclusa e dovrebbe essere quindi indicata nel paragrafo 4.8 delle informazioni sul prodotto.

Secondo un esame dell'Eudravigilance, complessivamente si sono verificati 27 casi di angioedema associati alle formulazioni parenterali di glicopirronio. In base a un'analisi dei casi segnalati durante il periodo di riferimento, una relazione causale tra la somministrazione di glicopirronio e l'insorgenza di angioedema e ipersensibilità non può essere esclusa e dovrebbe essere quindi indicata nel paragrafo 4.8 delle informazioni sul prodotto.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nella versione rivista del/i PSUR , il PRAC ha ritenuto che le modifiche apportate alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti glicopirronio/neostigmina 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 dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione / 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/neostigmina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato /dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa / le seguenti reazioni avverse dovrebbe / dovrebbero essere aggiunta / aggiunte alla classificazione per sistemi e organi "Disturbi del sistema immunitario" con una frequenza "non nota": **ipersensibilità, angioedema, reazione anafilattica.**

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4 (il testo seguente deve 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 di volto, labbra o gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, eruzioni cutanee, prurito, orticaria e capogiri. Potrebbe trattarsi di un segno di angioedema o di una reazione allergica grave (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 / neostigmino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Iš viso literatūroje aprašyti 2 anafilaksijos atvejai, kurių duomenys leidžia manyti, kad anafilaksiją galėjo sukelti operacijos metu naudotas neostigminas. Atsižvelgiant į peržiūrėtą atvejį, apie kurį pranešta ataskaitiniu laikotarpiu, laikas iki nepageidaujamos reakcijos pradžios patvirtino priežastinį jos ryšį su suleistu vaistu, o intraderminių odos testų dėl alergijos santykiu 1/100 atskiestam neostigminui rezultatai buvo teigiami, taigi, glikopironio /neostigmino sąsajos su anafilaksinės reakcijos pasireiškimo pavojumi galimybės negalima atmesti, todėl atitinkama informacija apie tai turi būti įtraukta į preparato informacinių dokumentų 4.8 skyrių.

Peržiūrėjus *Eudravigilance* duomenų bazės duomenis, iš viso buvo nustatyti 27 su parenteriniais glikopironio preparatais susijusios angioneurozinės edemos atvejai. Remiantis peržiūretais atvejais, apie kuriuos pranešta ataskaitiniu laikotarpiu, priežastinio suleisto glikopironio ryšio su angioneurozinės edemos ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo pradžia galimybės negalima atmesti, todėl atitinkama informacija apie tai turi būti įtraukta į preparato informacinių dokumentų 4.8 skyrių.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtame (-uose) periodiškai atnaujinamame (-uose) saugumo protokole (-uose) pateiktus duomenis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra glikopironio / neostigmino, 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 pažymėjimo (-ų) sąlygas

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

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

II priedas

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

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

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasės „Imuninės sistemos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), nurodant dažnį „dažnis nežinomas“: **padidėjęs jautrumas, angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija.**

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius (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:

veido, lūpų ar gerklės patinimas, dėl kurio tampa sunku ryti arba kvėpuoti, taip pat bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė ir galvos svaigimas. Tai gali būti angioneurozinės edemos arba sunkios alerginės reakcijos (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.

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

B'kollox kien hemm 2 każijiet ta' anafilassi rrapportati fir-riċensjonijiet, u dan jissuġġerixxi assoċjazzjoni kawżali ta' anafilassi indotta minn neostigmine matul kirurġija. Abbażi tal-evalwazzjoni tal-każ irrapportata matul il-perjodu ta' rapportar, il-ħin għall-feġġa kien indikattiv ta' assoċjazzjoni kawżali u r-rizultati ta' testijiet tal-ġilda intradermali għal neostigmine f'dilwizzjoni ta' 1/100 kienu pożittivi, assoċjazzjoni bejn glycopyrronium/neostigmine u r-riskju ta' reazzjoni anafilattika ma jistgħux jiġu esklużi u għaldaqstant għandhom jiġu riflessi fis-sezzjonijiet 4.8 tal-informazzjoni dwar il-prodott kif xieraq.

Abbażi ta' evalwazzjoni tal-Eudravigilanza, b'kollox kien hemm 27 każ ta' anġjoedema f'assoċjazzjoni ma' formolazzjonijiet parenterali ta' glycopyrronium. Abbażi tal-evalwazzjoni tal-każijiet irrapportati matul il-perjodu ta' rapportar, relazzjoni kawżali bejn l-għoti ta' glycopyrronium u l-feġġa ta' anġjoedema u sensitività eċċessiva ma tistax tiġi eskluża u għaldaqstant għandha tiġi riflessa fis-sezzjonijiet 4.8 tal-informazzjoni dwar il-prodott kif xieraq.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSUR(s) rivedut(i), il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom glycopyrronium/neostigmine, kienu ġġustifikati.

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

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

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

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom glycopyrronium / neostigmine 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-prodott(i) mediċinali
awtorizzata/awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott (test gdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~) >

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejja/ġejjin għandhom jizdiedu taħt "Disturbi fis-Sistema Immuni" fis-SOC bil-frekwenza "mhux magħrufa": **sensittività eċċessiva, anġjoedema, reazzjoni anafilattika.**

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 4 (It-test li ġej għandu jitpoġġa fuq nett tas-sezzjoni 4)

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

Nefha tal-wiċċ, xofftejn jew qerżuma li taqmilha diffiċli li tibra' jew tieġu nifs, raxx, ħakk, ħorriqija u sturdament. Dan jista' jkun sinjal ta' anġjoedema jew ta' reazzjoni allergika (frekwenza mhux magħrufa, ma tistax tittieġed stima mid-data disponibbli).

Anness III

Skeda ta' zmien 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

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

Cumulatief werden in de literatuur twee gevallen van anafylaxie gemeld die duiden op een oorzakelijk verband tussen anafylaxie en het gebruik van neostigmine tijdens een operatie. Op basis van de beoordeling van het geval dat tijdens de meldingsperiode werd aangegeven, was de tijd tot aanvang kenmerkend voor een oorzakelijk verband en de resultaten van intradermale huidtests voor neostigmine bij een verdunning van 1/100 waren positief. Een verband tussen glycopyrronium / neostigmine en het risico op een anafylactische reactie kan derhalve niet worden uitgesloten en zou daarom dienovereenkomstig moeten worden weergegeven in rubriek 4.8 van de productinformatie.

Op basis van de beoordeling van gegevens uit de Europese database voor geneesmiddelenbewaking, Eudravigilance, waren er cumulatief 27 gevallen van angio-oedeem in verband met parenterale formuleringen van glycopyrronium. Op basis van de beoordeling van de gevallen die tijdens de meldingsperiode werden aangegeven, kan een oorzakelijk verband tussen de toediening van glycopyrronium en de aanvang van angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties niet worden uitgesloten. Dit verband zou derhalve dienovereenkomstig moeten worden weergegeven in rubriek 4.8 van de productinformatie.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens in de beoordeelde PSUR('s), van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die glycopyrronium / neostigmine bevatten, 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 glycopyrronium / neostigmine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) glycopyrronium / neostigmine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

Bijlage II

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

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

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Immuunsysteemaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend': **overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische reactie.**

Bijsluiter

- Rubriek 4 (de volgende tekst dient bovenaan rubriek 4 te worden geplaatst)

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende symptomen bemerkt – u heeft mogelijk dringend medische behandeling nodig:

zwellen van het gezicht, de lippen of de keel waardoor slikken of ademen wordt bemoeilijkt, huiduitslag, jeuk, netelroos en duizeligheid. Dit kan een teken zijn van angio-oedeem of een ernstige allergische reactie (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
markedsføringstillatelsen**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for glykopyrronium/neostigmin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I litteraturen er det rapportert til sammen 2 tilfeller av anafylaksi, noe som muligens kan forklares med neostigminindusert anafylaksi under kirurgi. På grunnlag av en gjennomgang av det ene tilfellet som ble rapportert i rapporteringsperioden, der tidsrommet til symptomene satte inn indikerte en årsakssammenheng, og resultatene av intradermale hudtester med neostigmin i en oppløsning på 1/100 var positive, kan en sammenheng mellom glykopyrronium/neostigmin og risikoen for anafylaktisk reaksjon ikke utelukkes. Derfor bør punkt 4.8 i preparatomtalen endres tilsvarende.

På grunnlag av en gjennomgang av EudraVigilance har det totalt vært 27 tilfeller av angioødem assosiert med parenterale preparater som inneholder glykopyrronium. På grunnlag av gjennomgangen av tilfellene som er rapportert i rapporteringsperioden, kan det ikke utelukkes at det finnes en årsakssammenheng mellom bruk av glykopyrronium og debut av angioødem og hypersensitivitet. Derfor bør punkt 4.8 i preparatomtalen endres tilsvarende.

I lys av dataene presentert i de(n) gjennomgåtte PSUR-ene anså PRAC at det var påkrevd å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder glykopyrronium/neostigmin.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

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

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

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~overstrøket~~)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under organklassesystem Forstyrrelser i immunsystemet med frekvensen "ikke kjent": **hypersensitivitet, angioødem, anafylaktisk reaksjon.**

Pakningsvedlegg

- Punkt 4 (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 i ansikt, lepper eller svelg som gjør det vanskelig å svelge eller puste, utslett, kløe, elveblest og svimmelhet. Dette kan være tegn på angioødem eller en alvorlig allergisk reaksjon (hyppighet ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette standpunkt

Tidsplan for gjennomføring av dette standpunkt

CMDhs standpunkt vedtas:	CMDhs møte i mai 2016
Oversettelsene av vedleggene til standpunktet oversendes til nasjonale vedkommende myndigheter:	9. juli 2016
Medlemsstatene implementerer standpunktet (frist for MT-innehaver til å sende inn melding om endring):	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 glikopirionium z neostygmą, wnioski naukowe są następujące:

W piśmiennictwie opisano łącznie 2 przypadki anafilaksji, w których sugerowano związek przyczynowy pomiędzy anafilaksją a zastosowaniem neostygminy w trakcie zabiegu chirurgicznego. Na podstawie przeglądu przypadku zgłoszonego w okresie raportowania stwierdzono, że czas wystąpienia tego zdarzenia wskazywał na związek przyczynowy, a wyniki śródskórnych testów z neostygmą w rozcieńczeniu 1/100 były dodatnie, w związku z czym nie można wykluczyć związku między zastosowaniem glikopirionium i neostygminy a ryzykiem reakcji anafilaktycznej, co należy odpowiednio uwzględnić w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Według przeglądu bazy Eudravigilance łącznie wystąpiło 27 przypadków obrzęku naczynioruchowego w związku z podaniem pozajelitowych postaci glikopirionium. Na podstawie przeglądu przypadków zgłoszonych w okresie raportowania nie można wykluczyć związku przyczynowego między podaniem glikopirionium a wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego i nadwrażliwości, co należy odpowiednio uwzględnić w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w ocenianym raporcie PSUR, komitet PRAC uznał wprowadzenie zmian w treści druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających glikopirionium z neostygmą, za uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących glikopirionium z neostygmą grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających glikopirionium z neostygmą pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

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

Aneks II

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

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością określoną jako nieznana: **nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna.**

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4 (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 twarzy, warg lub gardła, utrudniający połykanie lub oddychanie, wysypka, świąd, pokrzywka i zawroty głowy. Może to być objaw obrzęku naczynioruchowego lub ciężkiej reakcji alergicznej (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 glicopirrónio / neostigmina, as conclusões científicas são as seguintes:

Cumulativamente, foram comunicados 2 casos de anafilaxia na literatura, sugestivos de uma associação causal de anafilaxia induzida pela neostigmina durante a cirurgia. Com base na revisão do caso comunicado durante o período do relatório, o tempo decorrido até ao início dos sintomas era indicativo de uma associação causal e os resultados dos testes cutâneos intradérmicos relativos à neostigmina a uma diluição de 1/100 foram positivos, não se podendo excluir uma associação entre glicopirrónio / neostigmina e o risco de reação anafilática, pelo que esta deve ser refletida nas secções 4.8 da informação do medicamento em conformidade.

Com base numa revisão da Eudravigilance, cumulativamente, foram comunicados 27 casos de angioedema associados a formulações parentéricas de glicopirrónio. Com base na revisão dos casos comunicados durante o período do relatório, não pode ser excluída uma relação causal entre a administração de glicopirrónio e a manifestação de angioedema e hipersensibilidade, pelo que esta deve ser refletida nas secções 4.8 da informação do medicamento em conformidade.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no RPS revisto, o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm glicopirrónio / neostigmina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a glicopirrónio / neostigmina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm glicopirrónio / neostigmina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo glicopirrónio / neostigmina 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 do(s) medicamento(s)
autorizado(s) 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, reação anafilática.**

Folheto Informativo

- Secção 4 (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 do rosto, lábios ou garganta causando dificuldades na deglutição ou respiração, erupção cutânea, comichão, urticária e tonturas. Estes poderão ser um sinal de angioedema ou reação alérgica grave (com 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 Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru glicopiriniu/neostigmină, concluziile științifice sunt următoarele:

În total, în literatura de specialitate au fost raportate 2 cazuri de anafilaxie, care sugerează o asociere cauzală între anafilaxia indusă în timpul intervenției chirurgicale și neostigmină. În urma evaluării cazului raportat în timpul perioadei de raportare (respectiv faptul că durata până la debut a indicat o asociere cauzală, iar rezultatele testelor intradermice pentru neostigmină la o diluție de 1/100 au fost pozitive), nu poate fi exclusă o asociere între glicopiriniu/neostigmină și riscul de reacție anafilactică; prin urmare, acest lucru trebuie să fie reflectat în mod corespunzător la punctul 4.8 din informațiile referitoare la medicament.

Conform unei evaluări realizate de Eudravigilance, au existat în total 27 de cazuri de edem angioneurotic asociat cu formulările de glicopiriniu cu administrare parenterală. În urma evaluării cazurilor raportate în timpul perioadei de raportare, nu a putut fi exclusă o legătură cauzală între administrarea glicopiriniului și debutul edemului angioneurotic și al hipersensibilității; prin urmare, acest lucru trebuie reflectat în mod corespunzător la punctul 4.8 din informațiile referitoare la medicament.

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 glicopiriniu/neostigmină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru glicopiriniu/neostigmină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin glicopiriniu/neostigmină rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/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 sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin glicopiriniu/neostigmină, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

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

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la Tulburări ale sistemului imunitar cu frecvență necunoscută: **hipersensibilitate, edem angioneurotic, reacție anafilactică.**

Prospect

- Punctul 4 (următorul text trebuie introdus la începutul punctului 4)

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

Umflarea feței, a buzelor sau a gâtului, care determină dificultăți de înghițire sau respirație, erupție pe piele, mâncărimi, urticarie sau amețeli. Acesta ar putea fi un semn de edem angioneurotic sau de reacție alergică severă (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 modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	7 septembrie 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/neostigmín sú vedecké závery nasledovné:

V literatúre sa uvádzajú celkovo dva prípady anafylaxie, čo naznačuje príčinnú súvislosť anafylaxie vyvolanej neostigmínom počas operácie. Na základe preskúmania prípadu hláseného počas obdobia podávania hlásení čas do nástupu naznačoval príčinnú súvislosť a výsledky intradermálnych kožných testov neostigmínu pri riedení 1/100 boli pozitívne, teda súvislosť medzi glykopyróniom/neostigmínom a rizikom anafylaktickej reakcie sa nemôže vylúčiť, a preto má byť uvedená v informáciách o lieku, v časti 4.8.

Na základe preskúmania systému Eudravigilance sa zistilo celkovo 27 prípadov angioedému v súvislosti s parenterálnymi formami glykopyrónia. Na základe preskúmania prípadov hlásených počas obdobia podávania hlásení sa nemôže vylúčiť príčinný vzťah medzi podávaním glykopyrónia a nástupom angioedému a precitlivosťou, a preto má byť uvedený v informáciách o lieku, v časti 4.8.

Vzhľadom na údaje uvedené v preskúmanej správe (správach) PSUR výbor PRAC usúdil, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku v prípade liekov obsahujúcich glykopyrónium/neostigmín.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

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

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce glykopyrónium/neostigmín, 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 registrovaný (registrované) liek
(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 má pridať táto nežiaduca reakcia (reakcie): **precitlivosť, angioedém, anafylaktická reakcia**.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4 (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 tváre, pier alebo hrdla, ktorý spôsobuje problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní, vyrážka, svrbenie, žihľavka a závrat. Mohol by to byť príznak angioedému alebo závažnej alergickej reakcie (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

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 glikopironij/neostigmin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

V literaturi so poročali o skupno dveh primerih anafilaksije, ki sta nakazovala na vzročno povezavo za anafilaksijo, povzročeno zaradi neostigmina med kirurškim posegom. Glede na pregled primera, o katerem so poročali v poročevalskem obdobju, je čas do pojava kazal na vzročno povezavo, pri čemer so bili rezultati intradermalnih kožnih testov za neostigmin pri redčenju 1/100 pozitivni, zato povezave med glikopironijem/neostigminom in tveganjem za anafilaktično reakcijo ni mogoče izključiti in jo je treba navesti v poglavju 4.8 informacij o zdravilu.

Glede na pregled sistema Eudravigilance je bilo skupno 27 primerov angioedema v povezavi s parenteralnimi formulacijami glikopironija. Glede na pregled primerov, o katerih so poročali v poročevalskem obdobju, vzročne povezave med dajanjem glikopironija in pojavom angioedema in preobčutljivosti ni mogoče izključiti, zato mora biti navedena v poglavju 4.8 informacij o zdravilu.

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo glikopironij/neostigmin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo glikopironij/neostigmin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

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

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

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni imunskega sistema“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **preobčutljivost, angioedem, anafilaktična reakcija.**

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 4 (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, izpuščaj, srbenje, koprivnica in omotica. To je lahko znak angioedema ali hude alergijske reakcije (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

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 glykopyrronium/neostigmin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Över tid har 2 fall av anafylaktiska reaktioner rapporterats i litteraturen, vilket tyder på ett orsakssamband för anafylaktisk reaktion inducerad av neostigmin i samband med kirurgi. Baserat på granskningen av det fall som rapporterades under rapporteringsperioden var tiden till uppkomst indikativt för ett orsakssamband och intradermala hudtester för neostigmin vid 1/100-spädning var positiva. Därför kan ett samband mellan glykopyrronium/neostigmin och risken för anafylaktisk reaktion inte uteslutas och ska således återspeglas i avsnitt 4.8 i produktinformationen.

Baserat på en granskning av Eudravigilance har det över tid förekommit 27 fall av angioödem förknippat med parenterala beredningar av glykopyrronium. Baserat på granskningen av de fall som rapporterades under rapporteringsperioden kan ett orsakssamband mellan administrering av glykopyrronium och uppkomst av angioödem och överkänslighet inte uteslutas och ska därför återspeglas i avsnitt 4.8 i produktinformationen.

Baserat på de data som presenterades i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna ansåg PRAC att ändringarna i produktinformationen för de läkemedel som innehåller glykopyrronium/neostigmin var motiverade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för glykopyrronium/neostigmin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller glykopyrronium/neostigmin 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 glykopyrronium/neostigmin 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, anafylaktisk reaktion

Bipacksedel

- Avsnitt 4 (Följande text ska föras in högst upp i avsnitt 4)

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

Svullnad i ansiktet, läpparna eller svalget, vilket kan göra det svårt att svälja eller andas, utslag, klåda, nässelutslag och yrsel. Detta kan vara ett tecken på allvarligt angioödem eller allvarlig allergisk reaktion (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



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 May 2016
EMA/471859/2016
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 / neostigmine

Procedure no.: PSUSA/00001557/201509

