



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 October 2015
EMA/829758/215
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: ondansetron

Procedure no.: PSUSA/00002217/201502



Annex I

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

Scientific conclusions

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

Four reports were identified from the MAH safety database describing overdose of ondansetron in children, in which the description of the events could be considered consistent with serotonin syndrome. Those cases showed either a clear temporal relationship, not confounded by any concomitant drug or medical condition or illustrate a probable association between ondansetron and the development of clinical features of the serotonin syndrome in an exposed paediatric population.

Due to the seriousness of serotonin syndrome, health care providers should recognize the risk for acute toxicity following ondansetron overdose, particularly in paediatric population.

Therefore, in view of available data regarding ondansetron, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing ondansetron, were warranted.

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

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

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

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

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal products

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.9

A warning should be added as follows:

Paediatric population

Paediatric cases consistent with serotonin syndrome have been reported after inadvertent oral overdoses of ondansetron (exceeded estimated ingestion of 4 mg/kg) in infants and children aged 12 months to 2 years.

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

- Section 3

- The following warning should be added for oral formulations:

If you take more <medicinal product> than you should

If you **or your child** take more <medicinal product> than you should, talk to a doctor or go to a hospital straight away. Take the medicine pack with you.

- The following warning should be added for parenteral formulations:

If you have more <medicinal product> than you should

Your doctor or nurse will give you **or your child** <medicinal product> so it is unlikely that you **or your child** will receive too much. If you think you **or your child** have been given too much or have missed a dose, tell your doctor or nurse.

- The following warning should be added for rectal formulations:

If you use more <medicinal product> than you should

If you **or your child** use more <medicinal product> than you should, or accidentally swallow one, talk to a doctor or go to a hospital straight away. Take the medicine pack with you.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	October/2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	05 December 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	03 February 2016

Приложение I

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

Научни заключения

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

От базата данни за безопасност на ПРУ са идентифицирани четири съобщения, описващи предозиране на ондансетрон при деца, при които описанието на събитията може да се счита за съответстващо на серотонинов синдром. Тези случаи показват или ясна връзка във времето, без смущения от съпътстващи лекарства или заболявания, или илюстрират вероятна връзка между ондансетрон и развитието на клинични прояви на серотонинов синдром при експозиция в педиатричната популация.

Поради сериозността на серотониновия синдром, медицинските специалисти трябва да познават риска от остра токсичност след предозиране с ондансетрон, особено при педиатричната популация.

По тази причина, с оглед на наличните данни относно ондансетрон, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи ондансетрон, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.9

Трябва да се добави следното предупреждение:

Педиатрична популация

Педиатрични случаи, съответстващи на серотонинов синдром, са съобщени след непреднамерено перорално предозиране на ондансетрон (надвишаващо приема, изчислен при 4 mg/kg) при кърмачета и деца на възраст от 12 месеца до 2 години.

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

- Точка 3

- Следното предупреждение трябва да се добави за перорални лекарствени форми:

Ако сте приели повече от необходимата доза <лекарствен продукт>

Ако Вие **или Вашето дете** сте приели повече от необходимата доза <лекарствен продукт>, говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

- Следното предупреждение трябва да се добави за парентерални лекарствени форми:

Ако сте получили повече от необходимата доза <лекарствен продукт>

<Лекарственият продукт> ще бъде приложен **на Вас или на Вашето дете** от лекар или медицинска сестра и е малко вероятно Вие **или Вашето дете** да получите повече от необходимата доза. Ако мислите че на Вас **или на Вашето дете** е приложена повече от необходимата доза или е пропусната доза, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

- Следното предупреждение трябва да се добави за ректални лекарствени форми:

Ако сте използвали повече от необходимата доза <лекарствен продукт>

Ако Вие **или Вашето дете** сте използвали повече от необходимата доза <лекарствен продукт>, или ако по невнимание погълнете лекарството, говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	октомври, 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	05.12.2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	03.02.2016 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) ondansetronu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci (MAH) byly nalezeny čtyři zprávy popisující předávkování ondansetronem u dětí, kde popis událostí lze považovat za podobný se serotoninovým syndromem. Tyto případy ukázaly buď na jasnou časovou souvislost, jež není ovlivněna současně podávanými léčivými přípravky nebo zdravotním stavem, nebo objasňují možné spojení mezi ondansetronem a vývojem klinických známek serotoninového syndromu u léčené pediatrické populace.

Vzhledem k závažnosti serotoninového syndromu musí být poskytovatelé zdravotní péče seznámeni s rizikem akutní toxicity po předávkování onansetronem zejména u pediatrické populace.

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se ondansetronu výbor PRAC usoudil, že je třeba provést změny v informacích o přípravku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ondansetronu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku ondansetron je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.9

Je nutno přidat následující varování:

Pediatrická populace

U kojenců a dětí ve věku 12 měsíců až 2 roky byly po neúmyslném perorálním předávkování ondansetronem (překročené odhadované požití 4 mg/kg) hlášeny příznaky shodné s příznaky serotoninovému syndromu.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

- Bod 3

- Pro perorální lékové formy je nutno přidat následující varování:

Jestliže jste užil(a) více přípravku <léčivý přípravek>, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) **nebo Vaše dítě** užilo více přípravku <léčivý přípravek>, než jste měl(a/o), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem nebo okamžitě jděte do nemocnice. S sebou si vezměte balení léčivého přípravku.

- Pro parenterální lékové formy je nutno přidat následující varování:

Jestliže Vám bylo nedopatřením podáno více přípravku <léčivý přípravek>

Injekci přípravku <léčivý přípravek> Vám **nebo Vašemu dítěti** bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. Je proto nepravděpodobné, že by Vám **nebo Vašemu dítěti** byla podána příliš vysoká dávka. Jestliže se domníváte, že Vám **nebo Vašemu dítěti** byla podána příliš vysoká dávka, nebo jste vynechal(a) dávku, řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

- Pro rektální lékové formy je nutno přidat následující varování:

Jestliže jste použil(a) více přípravku <léčivý přípravek>, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) **nebo Vaše dítě** použilo více přípravku <léčivý přípravek>, než jste měl(a/o), nebo jste ho omylem spolkl(a)/**Vaše dítě** spolkl(o), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem nebo okamžitě jděte do nemocnice. S sebou si vezměte balení léčivého přípravku.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	5. prosince 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	3. února 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for ondansetron er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Der er blevet identificeret fire rapporteringer i MAH's database, som beskriver overdosering med ondansetron hos børn, hvor beskrivelsen af bivirkningen kunne være enslydende med serotonin syndrom. Disse tilfælde viste enten en klar tidsmæssig sammenhæng, som ikke var konfunderet af andre samtidige lægemidler eller sygdomstilstande, eller illustrerede en sandsynlig sammenhæng mellem ondansetron og udvikling af kliniske symptomer på serotonin syndrom i en eksponeret pædiatrisk population.

På grund af alvorligheden af serotonin syndrom skal sundhedsfaglige personer kende til risikoen for akut toksicitet, som følge af overdosering, særligt i den pædiatriske population.

På baggrund af de videnskabelige data for ondansetron, mente PRAC derfor, at ændringer til produktinformationen for lægemidler, som indeholder ondansetron, var påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ondansetron aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet

- Punkt 4.9

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Pædiatrisk population

Pædiatriske tilfælde konsistente med serotonin syndrom er blevet rapporteret efter utilsigtet oral overdosis af ondansetron (estimeret indtagelse overstigende 4 mg/kg) hos spædbørn og børn i alderen 12 måneder til 2 år.

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

- Punkt 3

Følgende advarsel skal tilføjes til orale formuleringer:

Hvis du har taget for meget {X}

Hvis du **eller dit barn** har taget mere af {X}, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet, skal du kontakte lægen eller skadestuen med det samme. Tag pakningen med.

Følgende advarsel skal tilføjes til parenterale formuleringer:

Hvis du har fået for meget af {X}

Lægen eller sygeplejersken vil give dig **eller dit barn** {X}, det er derfor ikke sandsynligt at du **eller dit barn** vil få for meget. Hvis du tror, at du **eller dit barn** har fået for meget, eller mangler en dosis, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme.

Følgende advarsel skal tilføjes til rektale formuleringer:

Hvis du har brugt for mange {X}

Hvis du **eller dit barn** har brugt flere af {X}, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet, eller er kommet til at sluge en, skal du kontakte lægen eller skadestuen med det samme. Tag pakningen med.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde oktober/2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	05 december 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	03 februar 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Ondansetron wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers wurden vier Berichte einer Überdosierung mit Ondansetron bei Kindern identifiziert, bei denen die Beschreibung der aufgetretenen Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen. Diese Fälle zeigten entweder einen eindeutigen zeitlichen Zusammenhang ohne Verzerrung durch gleichzeitige angewendete Arzneimittel oder andere Erkrankungen oder stellten einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Ondansetron und der Entwicklung klinischer Merkmale eines serotonergen Syndroms bei exponierten Kleinkindern dar.

Wegen der Schwere eines Serotonin-Syndroms sollte das medizinische Fachpersonal das Risiko einer akuten Toxizität nach Überdosierung mit Ondansetron insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kennen.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten in Bezug auf Ondansetron der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen zu Ondansetron enthaltenden Arzneimitteln erforderlich sind.

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 Ondansetron der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Ondansetron enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen günstig ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieser Single PSUR-Beurteilung sind, geändert werden sollten. Sofern weitere Arzneimittel, die Ondansetron enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterzogen werden, empfiehlt die CMDh eine entsprechende Änderung dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Anhang II

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

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen

- Abschnitt 4.9

Ein Warnhinweis sollte wie folgt aufgenommen werden:

Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle gemeldet, in denen Säuglinge und Kinder im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren versehentlich Überdosen von Ondansetron geschluckt haben und bei denen die aufgetretenen Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4 mg/kg).

Änderungen der betreffenden Abschnitte der Packungsbeilage

- Abschnitt 4

- Der folgende Warnhinweis sollte für orale Darreichungsformen aufgenommen werden:

Wenn Sie eine größere Menge von <Arzneimittel> eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie **oder Ihr Kind** versehentlich zu viel <Arzneimittel> eingenommen haben, setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt in Verbindung oder suchen sie direkt ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Packung des Arzneimittels mit.

- Der folgende Warnhinweis sollte für parenterale Darreichungsformen aufgenommen werden:

Wenn Sie eine größere Menge von <Arzneimittel> angewendet haben, als Sie sollten

Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester wird Ihnen **oder Ihrem Kind** <Arzneimittel> verabreichen, so dass es unwahrscheinlich ist, dass Sie **oder Ihr Kind** zu viel erhalten. Wenn Sie glauben, dass Ihnen **oder Ihrem Kind** zu viel gegeben oder eine Gabe vergessen worden ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester.

- Der folgende Warnhinweis sollte für rektale Darreichungsformen aufgenommen werden:

Wenn Sie eine größere Menge von <Arzneimittel> angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie **oder Ihr Kind** versehentlich zu viel <Arzneimittel> angewendet haben, setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt in Verbindung oder suchen sie direkt ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Packung des Arzneimittels mit.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	05. Dezember 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	03. Februar 2016

Παράρτημα Ι
Επιστημονικά πορίσματα της και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
των αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

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

Από τη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ ταυτοποιήθηκαν τέσσερις αναφορές που περιέγραφαν υπερδοσολογία ονδανσετρόνης σε παιδιά στις οποίες η περιγραφή των περιστατικών θα μπορούσε να θεωρηθεί σύμφωνη με σύνδρομο σεροτονίνης. Τα περιστατικά αυτά έδειξαν είτε μια σαφή χρονική σχέση, που δεν συγχέεται οποιαδήποτε συγχωρηγούμενο φάρμακο ή ιατρική πάθηση ή απεικονίζουν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ονδανσετρόνης και της ανάπτυξης κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου σεροτονίνης σε έναν εκτεθειμένο παιδιατρικό πληθυσμό.

Λόγω της σοβαρότητας του συνδρόμου σεροτονίνης, οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να αναγνωρίζουν τον κίνδυνο οξείας τοξικότητας μετά από υπερδοσολογία ονδανσετρόνης, ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό

Συνεπώς λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ονδανσετρόνη, η PRAC θεώρησε ότι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ονδανσετρόνη, ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

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

Η η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της συγκεκριμένης αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ονδανσετρόνη 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 προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- παράγραφος 4.9

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως ακολούθως:

Παιδιατρικός πλυθισμός

Παιδιατρικά περιστατικά που συνάδουν με σύνδρομο σεροτονίνης έχουν αναφερθεί μετά από ακούσιες από στόματος υπερδοσολογήσεις ονδανσετρόνης (υπέρβαση της αναμενόμενης κατάποσης των 4 mg/kg) σε νήπια και παιδιά ηλικίας 12 μηνών έως 2 ετών.

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

- Παράγραφος 3

- Η ακόλουθη προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί για τις από στόματος μορφές:

Αν πάρετε περισσότερο <φαρμακευτικό προϊόν> από όσο πρέπει

Αν εσείς **ή το παιδί σας** πάρετε περισσότερο <φαρμακευτικό προϊόν> από όσο πρέπει επικοινωνήστε με γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου

- Η ακόλουθη προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί για τις παρεντερικές μορφές:

Αν σας χορηγηθεί περισσότερο <φαρμακευτικό προϊόν> από όσο πρέπει

Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα χορηγήσουν σε εσάς **ή το παιδί σας** το <φαρμακευτικό προϊόν> έτσι δεν είναι πιθανόν εσείς **ή το παιδί σας** να λάβετε υπερβολική δόση. Εάν νομίζετε ότι σε εσάς ή **το παιδί σας** έχει χορηγηθεί υπερβολική δόση ή έχει παραληφθεί μία δόση ενημερώστε το γιατρό ή το νοσηλευτή σας.

- Η ακόλουθη προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί για τις ορθικές μορφές:

Αν χρησιμοποιήσετε περισσότερο <φαρμακευτικό προϊόν> από όσο πρέπει

Αν εσείς **ή το παιδί σας** χρησιμοποιήσετε περισσότερο <φαρμακευτικό προϊόν> από όσο πρέπει ή κατά λάθος καταπιείτε ένα, επικοινωνήστε με γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου

Παράρτημα ΙΙΙ
Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Οκτώβριος/2015 Συνάντηση της CMDh
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	05 Δεκεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	03 Φεβρουαρίου 2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

En la base de datos de sospechas de reacciones adversas del TAC se han descrito cuatro casos de sobredosis con ondansetrón en niños, en los cuales la descripción de los eventos se podrían considerar congruentes con el síndrome de serotonina. Los casos mostraron una relación temporal clara que no se podían asociar con ninguna medicación concomitante o enfermedad y una posible relación entre ondansetrón y la aparición de características clínicas del síndrome de serotonina en la población pediátrica expuesta.

Debido a la gravedad del síndrome de serotonina, los profesionales de la salud deben conocer el riesgo de una toxicidad aguda tras una sobredosis de ondansetrón, en particular en la población pediátrica.

En consecuencia, a la vista de los datos disponibles de ondansetrón, el PRAC considera que está justificada la modificación de la información de los medicamentos que contienen ondansetrón.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ondansetrón el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo ondansetrón es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ondansetrón y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.9

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Población pediátrica

Se han notificado casos en niños con síndrome de serotonina tras una sobredosis accidental oral de ondansetrón (ingestión en exceso estimada de 4 mg/kg) en lactantes y niños de 12 meses a 2 años.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

- Sección 3

- Se debe añadir la siguiente advertencia en las presentaciones orales:

Si toma más Zofran del que debe

Si usted **o su hijo** toma más Zofran del que debe, hable con un médico o vaya inmediatamente al hospital más cercano. Lleve el medicamento consigo.

- Se debe añadir la siguiente advertencia en las presentaciones parenterales:

Si tiene más Zofran del que debe

Su médico o enfermera le administrará Zofran a usted **o a su hijo** por lo que es improbable que usted **o su hijo** reciba más cantidad. Si cree que usted **o a su hijo** le han administrado más cantidad o no le han dado una dosis, informe al médico o enfermera.

- Se debe añadir la siguiente advertencia en las presentaciones rectales:

Si utiliza más Zofran del que debe

Si usted **o su hijo** usa más Zofran del que debe, o se traga uno accidentalmente, hable con un médico o vaya inmediatamente al hospital más cercano. Lleve el medicamento consigo.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en Octubre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	05/12/ 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	03/02/ 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ondansetrooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Ondansetrooni üleannustamise kohta lastel leiti müügiloa hoidja andmebaasist neli teatist, mille korral vastas juhu kirjeldusi serotoniini sündroomi sümptomitele. Nende juhtude puhul esines ondansetrooni saanud lastel kas selge ajaline seos ravimi manustamise ja serotoniini sündroomi kliiniliste sümptomite tekke vahel, mida ei saanud seostada ühegi teise kaasuva ravimi või meditsiinilise seisundiga, või tõenäoline seos nende sündmuste vahel.

Serotoniini sündroomi tõsidust arvestades peavad tervishoiutöötajad mõistma ondansetrooni üleannustamisega seotud ägeda toksilisuse riski, eriti lastel.

Võttes arvesse ondansetrooni kohta olemasolevaid andmeid leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ondansetrooni sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb muuta.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ondansetrooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet ondansetrooni sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

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

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

- Lõik 4.9

Lisada tuleb alljärgnev hoiatus.

Lapsed

Ondansetrooni tahtmatu suukaudse üleannustamise korral (sisse on võetud hinnanguliselt rohkem kui 4 mg ondansetrooni kehakaalu kilogrammi kohta) on imikutel ja 12-kuustel kuni 2-aastastel lastel teatatud serotoniini sündroomile vastavatest juhtudest.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

- Lõik 3

– Kõikide suukaudsete preparaatide infolehtedesse tuleb lisada alljärgnev hoiatus.

Kui te võtate rohkem <ravimit> kui ette nähtud

Kui teie võtate **või teie laps** võtab sisse rohkem <ravimit> kui ette nähtud, siis rääkige sellest kohe oma arstile või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimipakk endaga kaasa.

– Kõikide parenteraalsete preparaatide infolehtedesse tuleb lisada alljärgnev hoiatus.

Kui teile manustatakse rohkem <ravimit> kui ette nähtud

<Ravimit> manustab teile **või teie lapsele** arst või õde, mistõttu on vähetõenäoline, et teile **või teie lapsele** manustatakse liiga palju ravimit. Kui te arvate, et teile **või teie lapsele** on manustatud liiga palju ravimit või teil on jäänud annus vahele, siis rääkige sellest oma arstile või õele.

– Kõikide rektaalselt manustatavate preparaatide infolehtedesse tuleb lisada alljärgnev hoiatus.

Kui te kasutate rohkem <ravimit> kui ette nähtud

Kui teie **või teie laps** kasutab rohkem <ravimit> kui ette nähtud või neelate juhuslikult suposiidi alla, siis rääkige sellest kohe oma arstile või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimipakk endaga kaasa.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. a oktoobri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	5. detsember 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	3. veebruar 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ondansetronia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijan lääketurvatielokannasta identifioitiin neljä raporttia ondansetronin yliannostuksesta lapsilla, joissa tapausten oirekuvauksia voitiin pitää yhdenmukaisina serotoniinioireyhtymän oireiden kanssa. Näissä tapauksissa todettiin joko selkeä, käyttöajankohtaan sopiva yhteys lääkkeen ja oireiden ilmaantumisen välillä ilman muuta samanaikaista lääkitystä tai sairaustilaa, jotka saattaisivat häiritä tilanteen tulkintaa; tai tilanne, jossa ondansetronin käytön ja serotoniinioireyhtymän kliinisten oireiden kehittymisen välillä oli havaittavissa todennäköinen yhteys ondansetronille altistuneilla pediatriisilla potilailla.

Serotoniinioireyhtymän vakavuuden vuoksi terveydenhuollon ammattilaisten on tiedostettava ondansetroniyliannokseen liittyvä akuutin toksisuuden riski, etenkin pediatriisilla potilailla.

Näin ollen PRAC katsoi ondansetronista saatavissa olevien tietojen perusteella, että ondansetronia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) tekemistä tieteellisistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ondansetronia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) katsoo, että vaikuttavia aineita, kalsiumkarbonaattia, famotidiinia ja magnesiumhydroksidia, sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuista, kunhan tuotetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

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 ondansetronia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä on määrä hyväksyä tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niiden myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden tuotetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 4.9

Seuraava varoitus on lisättävä:

Pediatriset potilaat

12 kk:n - 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla on raportoitu tahattoman, suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen (arvioitu annos yli 4 mg/kg) pediatria potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 3

- Seuraava varoitus on lisättävä suun kautta otettavien lääkemuotojen teksteihin:

Jos otat enemmän <lääkevalmistetta> kuin sinun pitäisi

Jos sinä **tai lapsesi** olette ottaneet enemmän <lääkevalmistetta> kuin teidän pitäisi, kääntykää välittömästi lääkärin puoleen tai hakeutukaa heti lähimpään sairaalaan. Lääkepakkaus on otettava mukaan lääkärin vastaanotolle/sairaalaan.

- Seuraava varoitus on lisättävä parenteraalisesti annettavien lääkemuotojen teksteihin:

Jos sinulle annetaan enemmän <lääkevalmistetta> kuin pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle **tai lapsellesi** tämän <lääkevalmisteen>, joten on epätodennäköistä, että sinä **tai lapsesi** saisitte liian ison annoksen. Jos epäilet, että sinä **tai lapsesi** olette saaneet liian paljon lääkettä tai että jokin annos on jäänyt antamatta, kääntykää lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

- Seuraava varoitus on lisättävä peräsuoleen annosteltavien lääkemuotojen teksteihin:

Jos käytät enemmän <lääkevalmistetta> kuin sinun pitäisi

Jos sinä **tai lapsesi** olette ottaneet liian ison annoksen <lääkevalmistetta> tai vahingossa nielleet tämän valmisteen, kääntykää välittömästi lääkärin puoleen tai hakeutukaa heti lähimpään sairaalaan. Lääkepakkaus on otettava mukaan lääkärin vastaanotolle/sairaalaan.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuussa 2015
Sopimuksen liitteiden käännot välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	5. joulukuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	3. helmikuuta 2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

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

Quatre cas ont été identifiés dans la base de données de pharmacovigilance du titulaire d'AMM décrivant un surdosage en ondansétron chez l'enfant, pour lequel la description des signes pourrait être considérée comme compatible avec un syndrome sérotoninergique. Ces cas ont montré soit une nette relation temporelle, non confondue par un autre médicament ou pathologie concomitante soit illustrent une association probable entre l'ondansétron et le développement des manifestations cliniques du syndrome sérotoninergique dans une population pédiatrique exposée.

En raison de la gravité du syndrome sérotoninergique, les professionnels de santé doivent avoir connaissance du risque de toxicité aiguë lors d'un surdosage en ondansétron, particulièrement dans la population pédiatrique.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles concernant l'ondansétron, le PRAC a considéré que les modifications des informations sur les médicaments contenant de l'ondansétron étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

Le CMDh a abouti à la conclusion que les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'ondansétron sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

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

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.9

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Population pédiatrique

Des cas compatibles avec un syndrome sérotoninergique ont été rapportés dans la population pédiatrique suite à un surdosage accidentel en ondansétron par voie orale (ingestion estimée supérieure à 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans.

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

- Rubrique 3

- La mise en garde suivante doit être ajoutée pour les formes orales :

Si vous avez pris plus de <médicament> que vous n'auriez dû :

Si vous **ou votre enfant** avez pris plus de <médicament> que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou allez directement à l'hôpital. Emportez la boîte du médicament avec vous.

- La mise en garde suivante doit être ajoutée pour les formes injectables :

Si vous avez reçu plus de <médicament> que vous n'auriez dû :

C'est votre médecin ou votre infirmière qui vous donnera pour vous **ou votre enfant** <médicament> il est donc peu probable que vous **ou votre enfant** en receviez trop. Si vous pensez que vous **ou votre enfant** en avez trop reçu ou avez manqué une dose, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière.

- La mise en garde suivante doit être ajoutée pour les formes rectales :

Si vous avez utilisé plus de <médicament> que vous n'auriez dû :

Si vous **ou votre enfant** avez utilisé plus de <médicament> que vous n'auriez dû ou si vous ou votre enfant l'avez avalé accidentellement, contactez votre médecin ou allez directement à l'hôpital. Emportez la boîte du médicament avec vous.

Annexe III
Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Réunion du CMDh d'octobre 2015
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	5 décembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	3 février 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Uočene su četiri prijave u bazi sigurnosnih podataka nositelja odobrenja koje opisuju predoziranje ondanzetronom u djece, u kojima se za opis događaja može smatrati da je u skladu sa serotoninским sindromom. Ti slučajevi su pokazali ili jasnu vremensku vezu, ne ometanu (*confounding*) utjecajem bilo kojeg istodobno uzetog lijeka ili medicinskog stanja, ili prikazuju vjerojatnu povezanost između ondanzetrona i razvoja kliničke slike serotoninškog sindroma u izloženoj pedijatrijskoj populaciji.

S obzirom na ozbiljnost serotoninškog sindroma, zdravstveni radnici trebaju prepoznati rizik od akutne toksičnosti nakon predoziranja ondanzetronom, osobito u pedijatrijskoj populaciji.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka u vezi s ondanzetronom, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže ondanzetron opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ondanzetron, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar ondanzetron povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže ondanzetron.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.9

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski slučajevi koji su u skladu sa serotoninskim sindromom bili su prijavljeni nakon nehotičnog oralnog predoziranja ondanzetronom (prekoračen procijenjen unos od 4 mg/kg) u dojenčadi i djece u dobi od 12 mjeseci do 2 godine.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

- Dio 3

- Potrebno je dodati sljedeće upozorenje za oralne formulacije:

Ako uzmete više <lijeka> nego što ste trebali

Ako Vi **ili Vaše dijete** uzmete više <lijeka> nego što ste trebali, obratite se liječniku ili odmah otiđite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

- Potrebno je dodati sljedeće upozorenje za parenteralne formulacije:

Ako ste primili više <lijeka> nego što ste trebali

Kako će Vama ili **Vašem djetetu** <lijek> dati liječnik ili medicinska sestra, mala je vjerojatnost da ćete Vi **ili Vaše dijete** primiti preveliku dozu. Ako mislite da ste Vi **ili Vaše dijete** dobili preveliku dozu ili ju propustili, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

- Potrebno je dodati sljedeće upozorenje za rektalne formulacije:

Ako ste primijenili više <lijeka> nego što ste trebali

Ako ste Vi ili **Vaše dijete** primijenili više <lijeka> nego što ste trebali, ili ste ga slučajno progutali, obratite se liječniku ili odmah otiđite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u listopadu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	05. prosinca 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	03. veljače 2016.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a PRAC-nak az ondanszetrontra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztonsági adatbázisában négy, az ondanszetrone gyermekeknél történt túladagolásával kapcsolatos jelentést találtak, ahol a mellékhatás leírása összhangban lehet a szerotonin-szindrómával. Ezen esetek vagy egyértelmű időbeli összefüggést mutattak, amelyeket nem befolyásolt sem egyidejűleg szedett gyógyszer, sem fennálló egészségi állapot, vagy az ondanszetrone és a szerotonin-szindróma klinikai tüneteinek kifejlődése közötti valószínű összefüggést illusztrálták az adott pediátriai populációban.

A szerotonin-szindróma súlyossága miatt az egészségügyi szakembereknek tudomásul kell venniük az ondanszetrone-túladagolást követő akut toxicitás veszélyét, különösen a gyermekpopulációban.

Következésképpen, tekintettel az ondanszetronnal kapcsolatosan rendelkezésre álló adatokra, a PRAC úgy vélte, hogy az ondanszetrone-t tartalmazó gyógyszerek kísérőirataira vonatkozó módosítások indokoltak voltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

Az ondanszetrone-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy az ondanszetrone hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező, ha a kísérőiratok javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR értékelés tárgykörébe tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, ondanszetrone-t tartalmazó gyógyszerek, amelyeket mostanában engedélyeztek az EU-ban vagy a jövőben kerülnek engedélyezésre, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiban végrehajtandó módosítások

- 4.9 pont

Egy alábbi figyelmeztetést szükséges hozzáadni:

Gyermekek

Szerotonin-szindrómával megegyező gyermekgyógyászati eseteket jelentettek véletlenszerű, orális ondanszetronnal való túladagolás (4 mg/kg becsült fogyasztást meghaladó) után csecsemőknél, illetve 12 hónap és 2 év közötti gyermekeknél.

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiban végrehajtandó módosítások

- 3. pont

- Orális gyógyszerformáknál a következő figyelmeztetés hozzáadása szükséges:

Ha a kelleténél nagyobb adagot vett be a <gyógyszerből>

Ha Ön **vagy gyermeke** a kelleténél nagyobb adagot vett be <gyógyszerből>, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

- Parenterális gyógyszerformáknál a következő figyelmeztetés hozzáadása szükséges:

Ha a kelleténél nagyobb adagot kapott a <gyógyszerből>

A <gyógyszert> kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek **vagy gyermekének** beadni, így nem valószínű, hogy Ön **vagy gyermeke** túl sokat fog kapni. Ha úgy gondolja, hogy Ön **vagy gyermeke** nagyobb adagot kapott, vagy egy adag kimaradt, jelezze a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

- Rektális gyógyszerformáknál a következő figyelmeztetés hozzáadása szükséges:

Ha a kelleténél nagyobb adagot alkalmazott a <gyógyszerből>

Ha Ön **vagy gyermeke** a kelleténél többet alkalmazott a <gyógyszerből>, vagy véletlenül lenyelte, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. A gyógyszer dobozát vigye magával.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. októberi CMDh ülés
A megállapodás mellékletei fordításának továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. december 5.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. február 3.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Í fjórum tilvikum fundust í gagnagrunni markaðsleyfishafa varðandi öryggisupplýsingar, skýrslur með lýsingum á ofskömmun ondansetróns hjá börnum, þar sem lýsingin á tilvikunum getur talist í samræmi við serótónínheilkenni. Í þessum tilvikum var annað hvort um að ræða skýr tengsl í tíma, án truflunar vegna annarra samhliða lyfja eða sjúkdóms eða að um var að ræða líkleg tengsl á milli ondansetróns og framkomu klínískra einkenna serótónínheilkennis, hjá hópi barna sem útsett hafa verið.

Vegna þess hvað serótónínheilkenni er alvarlegt, þarf heilbrigðisstarfsfólk að þekkja hættuna á bráðum eiturverkunum í kjölfar ofskömmunar ondansetróns, einkum hjá börnum.

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum um ondansetrón telur PRAC að breytingar á upplýsingum um lyfið væru réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ondansetrón telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið ondansetrón, sé hagstætt 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. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda ondansetrón og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.9

Bæta skal inn eftirfarandi varnaðarorðum:

Börn

Greint hefur verið frá tilvikum hjá börnum sem samræmast serótónínheilkenni eftir að ungbörn eða börn á aldinum 12 mánaða til 2 ára hafa í ógáti fengið of stóra skammta af ondansetróni (inntaka áætluð um 4 mg/kg of mikil).

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils

- Kafli 3

- Bæta skal inn eftirfarandi varnaðarorðum fyrir lyfjaform til inntöku:

Ef notaður er stærri skammtur af <lyfinu> en mælt er fyrir um

Ef þú **eða barnið** takið meira af <lyfinu> en mælt er fyrir um skal strax hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús. Hafið umbúðir lyfsins meðferðis.

- Bæta skal inn eftirfarandi varnaðarorðum fyrir stungulyf:

Ef notaður er stærri skammtur af <lyfinu> en mælt er fyrir um

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu gefa þér **eða barninu** <lyfið>, þannig að ólíklegt er að þú **eða barnið** fáið of mikið. Talaðu við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú heldur að **þú eða barnið** hafi fengið of mikið eða gleymst hafi að gefa skammt.

- Bæta skal inn eftirfarandi varnaðarorðum fyrir endaparmsstíla:

Ef notaður er stærri skammtur af <lyfinu> en mælt er fyrir um

Ef þú **eða barnið** notið meira af <lyfinu> en mælt er fyrir um eða í ógáti kyngið lyfinu, skal strax hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús. Hafið umbúðir lyfsins meðferðis.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	5. desember 2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	3. febrúar 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche del CMDh e motivi della variazione dei termini
delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della relazione di valutazione del PRAC sugli PSUR per l'ondansetron, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sono stati identificati quattro report dal database di sicurezza del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio che descrivevano casi di sovradosaggio da ondansetron in bambini, nei quali la descrizione degli eventi può essere considerata coerente con la sindrome serotoninergica. Questi casi hanno mostrato una chiara relazione temporale non confondibile con altri farmaci concomitanti o condizioni mediche o che mostrano una probabile associazione tra ondansetron e lo sviluppo delle caratteristiche cliniche della sindrome serotoninergica in una popolazione pediatrica esposta.

A causa della gravità della sindrome serotoninergica, gli operatori sanitari devono riconoscere il rischio di tossicità acuta a seguito di un sovradosaggio da ondansetron, in particolare nella popolazione pediatrica.

Alla luce dei dati disponibili, il PRAC ha quindi ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto per medicinali contenenti ondansetron, siano giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per raccomandare la variazione dei termini della/e Autorizzazione/i all'Immissione in Commercio

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

Il CMDh è quindi giunto a maturare il parere che le Autorizzazioni all'immissione in Commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui anche ulteriori medicinali contenenti ondansetron siano attualmente autorizzati nell'UE o siano oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che anche tali Autorizzazioni all'Immissione in Commercio vengano modificate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da apportare nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.9

La seguente avvertenza deve essere aggiunta:

Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati casi pediatrici compatibili con la sindrome serotoninergica dopo involontari sovradosaggi di ondasetron per via orale (che eccedano la dose ingerita stimata di 4 mg/kg) in neonati e bambini dai 12 mesi ai 2 anni.

Modifiche da apportare nei relativi paragrafi del foglio illustrativo

- Paragrafo 3

- La seguente avvertenza deve essere aggiunta alle formulazioni orali:

Se prende più <prodotto medicinale> di quanto deve

Se lei **o il suo bambino** prendete più <prodotto medicinale> di quanto dovete, informi immediatamente il medico o si rivolga al più vicino ospedale. Porti la confezione con lei.

- La seguente avvertenza deve essere aggiunta alle formulazioni parenterali:

Se prende più <prodotto medicinale> di quanto deve

Il medico o l'infermiere darà a lei **o al suo bambino** <prodotto medicinale> quindi è improbabile che lei **o il suo bambino** ne riceviate troppo. Se pensa che lei **o il suo bambino** ne abbiate ricevuto troppo o di aver dimenticato una dose, informi il medico o l'infermiere.

- La seguente avvertenza deve essere aggiunta alle formulazioni rettali:

Se prende più <prodotto medicinale> di quanto deve

Se lei **o il suo bambino** usate più <prodotto medicinale> di quanto dovete, o accidentalmente ingerite una supposta, informi immediatamente il medico o si rivolga al più vicino ospedale. Porti la confezione con lei.

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati dell'accordo alle autorità nazionali competenti:	05 Dicembre 2015
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	03 Febbraio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Registruotojo saugumo duomenų bazėje buvo identifikuoti keturi pranešimai, kuriuose yra aprašyti ondansetrono perdozavimo vaikams atvejai, kuriuose aprašyti reiškiniai gali būti vertinami kaip atitinkantys serotonino sindromą. Šiais atvejais arba buvo parodytas aiškus ryšys laiko atžvilgiu, kai kartu nebuvo vartojama jokių kitų vaistinių preparatų ir nebuvo kitų sveikatos būklių, kurie galėtų būti iškraipinčiais veiksniais, arba buvo parodytas galimas ondansetrono ryšys su klinikinių serotonino sindromo požymių atsiradimu vaistinio preparato paveiktiems vaikų populiacijos pacientams.

Kadangi serotonino sindromas yra sunki būklė, sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai turėtų pripažinti ūminio toksinio poveikio riziką, kylančią po ondansetrono perdozavimo, ypač vaikų populiacijos pacientams.

Todėl atsižvelgiant į turimus duomenis apie ondansetroną, *PRAC* nusprendė, kad pakeitimai vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ondansetrono, produkto informacijoje buvo pagrįsti.

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

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl ondansetrono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) ondansetrono, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

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

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.9 skyrius

Reikia įrašyti tokį įspėjimą:

Vaikų populiacija

Buvo pranešta apie atvejus, kai atsitiktinai geriamojo ondansetrono perdozavusiems vaikų populiacijos pacientams (kūdikiams ir vaikams nuo 12 mėnesių iki 2 metų viršijus apskaičiuotą 4 mg/kg dozę per burną) pasireiškė į serotonino sindromą panašus sutrikimas.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

- 3 skyrius

- Geriamųjų farmacinių formų pakuotės lapelyje reikia įrašyti tokį įspėjimą.

Ką daryti pavartojus per didelę <vaistinis preparatas> dozę?

Jeigu Jūs **arba Jūsų vaikas** išgėrė daugiau <vaistinis preparatas> nei buvo paskirta, iš karto praneškite gydytojui arba vykite į ligoninę. Paimkite su savimi vaisto pakuotę.

- Parenteriniu būdu vartojamų farmacinių formų pakuotės lapelyje reikia įrašyti tokį įspėjimą.

Ką daryti pavartojus per didelę <vaistinis preparatas> dozę?

<Vaistinis preparatas> Jums **arba Jūsų vaikui** suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad Jums **arba Jūsų vaikui** bus suleista per daug vaisto. Jeigu galvojate, kad Jums **arba Jūsų vaikui** buvo suleista per daug vaisto arba dozė buvo praleista, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- Į tiesiąją žarną vartojamų farmacinių formų pakuotės lapelyje reikia įrašyti tokį įspėjimą.

Ką daryti pavartojus per didelę <vaistinis preparatas> dozę?

Jeigu Jūs **arba Jūsų vaikas** pavartojote daugiau <vaistinis preparatas> nei buvo paskirta arba jo atsitiktinai nurijote, iš karto praneškite gydytojui arba vykite į ligoninę. Paimkite su savimi vaisto pakuotę.

III priedas
Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. gruodžio mėn. 05 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. vasario mėn. 03 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 ondansetrona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka datubāzē atklāti četri ziņojumi par ondansetrona pārdozēšanu bērniem, kuros gadījumu apraksti tika uzskatīti par atbilstošiem serotonīna sindromam. Šajos gadījumos tika konstatēts, ka sindroma rašanās laiks bija skaidri saistīts ar zāļu lietošanu un saistību nemazināja nekādu citu zāļu vienlaicīga lietošana vai cits medicīnisks stāvoklis, vai tika atklāta iespējama saistība ar ondansetrona lietošanu un serotonīna sindroma klīnisku pazīmju rašanos zāles lietojušiem bērniem.

Tā kā serotonīna sindroms norit smagi, veselības aprūpes sniedzējiem jāapzinās akūtas toksicitātes risks pēc ondansetrona pārdozēšanas, īpaši pediatriskā populācijā.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par ondansetronu, *PRAC* uzskata, ka bija nepieciešami grozījumi informācijā par zālēm, kas satur ondansetronu.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur ondansetronu vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos

- 4.9. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Pediatriskā populācija

Zinots par pediatriem gadījumiem, kas atbilda serotonīna sindroma aprakstam, pēc nejaušas iekšķīgas ondansetrona pārdozēšanas (novērtēts, ka iekšķīgi lietots vairāk nekā 4 mg/kg) zīdaiņiem un bērniem no 12 mēnešu līdz 2 gadu vecumam.

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos

- 3. punkts

- Iekšķīgi lietojamām zāļu formām jāiekļauj šāds brīdinājums:

Ja esat lietojis <zāļu nosakums> vairāk nekā noteikts

Ja Jūs **vai Jūsu bērns** ir lietojis <zāļu nosaukums> vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdz zāļu iepakojumu.

- Parenterāli lietojamām zāļu formām jāiekļauj šāds brīdinājums:

Ja esat lietojis <zāļu nosakums> vairāk nekā noteikts

Jūsu ārsts vai medmāsa ievadīs Jums **vai Jūsu bērnam** <zāļu nosaukums>, tādēļ maz iespējams, ka Jūs **vai Jūsu bērns** saņems par daudz zāļu. Ja domājat, ka Jūs **vai Jūsu bērns** ir saņēmis par daudz zāļu vai deva ir izlaista, pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

- Rektāli lietojamām zāļu formām jāiekļauj šāds brīdinājums:

Ja esat lietojis <zāļu nosakums> vairāk nekā noteikts

Ja Jūs **vai Jūsu bērns** ir lietojis <zāļu nosaukums> vairāk nekā noteikts, vai tas nejauši norīts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdz zāļu iepakojumu.

III pielikums

Šis nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	05/12/2015
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	03/02/2016

Anness I

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

Konkluzjonijiet xjentifiċi

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

Ġew identifikati erba' rapporti mid-database tas-sigurtà tal-MAH li jiddeskrivu doża eċċessiva ta' ondansetron fit-tfal, fejn id-deskrizzjoni tal-avvenimenti tista' tiġi kkunsidrata konsistenti mas-sindromu ta' serotonin. Dawn il-każijiet jew urew relazzjoni temporali ċara, mhux imfixkla minn xi medicina konkomitanti jew kundizzjoni medika jew juru assoċjazzjoni probabbli bejn ondansetron u l-iżvilupp ta' karatteristiċi kliniċi tas-sindrome ta' serotonin f'popolazzjoni pedjatrika esposta.

Minhabba s-serjetà tas-sindrome ta' serotonin il-fornituri tal-kura tas-saħħa għandhom jirrikonoxxu r-riskju għal tossiċità akuta wara doża eċċessiva ta' ondansetron, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli dwar ondansetron, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom ondansetron, kienu ġġustifikati.

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

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

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

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom ondansetron huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn għandhom ikunu varjati kif xieraq.

Anness II

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

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.9

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Popolazzjoni pedjatrika

Każijiet pedjatriċi konsistenti mas-sindrome ta' serotonin ġew irrapportati wara doži orali eċċessivi involontarji ta' ondansetron (inġestjoni stmata maqbuża ta' 4 mg/kg) fi trabi u tfal li għandhom bejn 12-il xahar u sentejn.

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 3

- It-twissija li ġejja għandha tiżdied għal formulazzjonijiet orali:

Jekk tiegħu <prodott mediċinali> aktar milli suppost

Jekk inti **jew it-tifel/tifla tiegħek** tiegħu <prodott mediċinali> aktar milli suppost, kellem lil tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

- It-twissija li ġejja għandha tiżdied għal formulazzjonijiet parenterali:

Jekk tiegħu <prodott mediċinali> aktar milli suppost

It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtu lilek **jew lit-tifel/tifla tiegħek** <prodott mediċinali> allura huwa improbabbli li inti **jew it-tifel/tifla tiegħek** tingħataw iżżejjed. Jekk taħseb li inti **jew it-tifel/tifla tiegħek** ingħatajtu jew qbiżtu doża, għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

- It-twissija li ġejja għandha tiżdied għal formulazzjonijiet rettali:

Jekk tuża <prodott mediċinali> aktar milli suppost

Jekk inti **jew it-tifel/tifla tiegħek** tużaw <prodott mediċinali> aktar milli suppost, jew aċċidentalment tibilgħu waħda, kellem lil tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Ottubru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	5 ta' Diċembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	3 ta' Frar 2016

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

In de veiligheidsdatabank van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden 4 rapporten geïdentificeerd die een overdosis van ondansetron bij kinderen beschrijven, waarin de beschrijving van de gebeurtenissen zouden kunnen beschouwd worden als zijnde consistent met het serotoninesyndroom. Deze gevallen toonden ofwel een duidelijk tijdelijk verband, niet beïnvloed door enig ander gelijktijdig toegediend geneesmiddel of medische toestand ofwel een mogelijk verband tussen ondansetron en het ontwikkelen van klinische kenmerken van het serotoninesyndroom in een blootgestelde pediatrische populatie.

Gezien de ernst van het serotoninesyndroom, moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg het risico op acute toxiciteit bij een overdosis ondansetron herkennen, voornamelijk in de pediatrische populatie.

Daarom, in het licht van de beschikbare gegevens betreffende ondansetron, was het PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die ondansetron bevatten, gegrond waren.

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

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

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

De CMD(h) is van mening dat de handelsvergunning(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 ondansetron 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 goedgekeurde geneesmiddelen

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

- Rubriek 4.9

Een waarschuwing moet worden toegevoegd als volgt:

Pediatrische populatie

Pediatrische gevallen in overeenstemming met serotoninesyndroom zijn gemeld na onopzettelijke orale overdoses van ondansetron (geschatte overinname van 4 mg/kg) bij jonge kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot 2 jaar.

Wijzigingen op te nemen in de betreffende rubrieken van de bijsluiter

- Rubriek 3

- De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd voor orale formuleringen:

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u **of uw kind** meer <geneesmiddel> inneemt dan zou moeten, raadpleeg dan een arts of ga rechtstreeks naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

- De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd voor parenterale formuleringen:

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Uw arts of verpleegkundige zal u **of uw kind** <geneesmiddel> geven. Het is daarom onwaarschijnlijk dat u **of uw kind** te veel zal krijgen. Als u denkt dat u **of uw kind** te veel heeft gekregen of een dosis heeft gemist, zeg dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

- De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd voor rectale formuleringen:

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u **of uw kind** meer <geneesmiddel> gebruikt dan zou moeten, of er per ongeluk één inslikt, raadpleeg dan een arts of ga rechtstreeks naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bijlage III

Tijdschema voor de implementatie van deze aanbeveling

Tijdschema voor de implementatie van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	oktober/2015 CMDh bijeenkomst
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	05 december 2015
Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	03 februari 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

Vitenskapelige konklusjoner

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

Fire rapporter fra sikkerhetsdatabasen hos innehaveren av markedsføringstillatelsen beskriver overdose av ondansetron hos barn hvor beskrivelsen av hendelsene kan anses forenlig med serotonergt syndrom. Disse tilfellene viste enten en klar tidsmessig sammenheng, ikke forvekslet med legemidler i samtidig bruk eller medisinsk tilsand, eller viser en sannsynlig sammenheng mellom ondansetron og utvikling av kliniske trekk ved serotonergt syndrom i en utsatt pediatrisk populasjon.

På grunn av alvorligheten av serotonergt syndrom, bør helsepersonell være klar over risikoen for akutt toksisitet etter en ondansetronoverdose, spesielt hos den pediatriske populasjonen.

I lys av tilgjengelig data vurderte derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder ondansetron var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale tilpasning av vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ondansetron mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet ondansetron er positivt, 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 ondansetron 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 inn i de relevante avsnittene i preparatomtalen

- Avsnitt 4.9

Følgende advarsel bør legges til:

Pediatriisk populasjon

Pediatriiske tilfeller forenlig med serotonergt syndrom har blitt rapportert etter en utilsiktet overdose av oralt ondansetron (overskredet estimert inntak på 4 mg/kg) hos spedbarn og barn i alderen 12 måneder til 2 år.

Endringer som skal tas med i de relevante avsnittene i pakningsvedlegget

- Avsnitt 3

- Følgende advarsel bør legges til for orale formuleringer:

Dersom du tar mer <legemiddel> enn du burde

Dersom du **eller barnet ditt** tar mer <legemiddel> enn dere burde, bør du snakke med en lege eller dra til sykehuset umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

- Følgende advarsel bør legges til for parenterale formuleringer:

Dersom du får mer <legemiddel> enn du skal ha

Legen eller sykepleieren din vil gi deg **eller barnet ditt** <legemiddel>, så det er lite sannsynlig at du **eller barnet ditt** får for mye. Dersom du tror at du **eller barnet ditt** har blitt gitt for mye eller har glemt en dose, snakk med din lege eller sykepleier.

- Følgende advarsel bør legges til for rektale formuleringer:

Dersom du bruker mer <legemiddel> enn du burde

Dersom du **eller barnet ditt** bruker mer <legemiddel> enn dere burde, eller ved et uhell svelger legemidlet, snakk med en lege eller dra til sykehuset umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtaket:	Oktober/2015 CMDh møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	5. desember 2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket(MT-innehaver sender inn endringssøknad):	3. februar 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla ondansetronu, wnioski naukowe są następujące:

W bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania odnaleziono cztery takie zgłoszenia przedawkowania ondansetronu u dzieci, w których opis zdarzeń mógłby odpowiadać obrazowi zespołu serotoninowego. Przypadki te albo wykazują wyraźny związek czasowy i brak jednoczesnego stosowania innych leków lub brak innych stanów medycznych, albo wskazują na prawdopodobny związek między stosowaniem ondansetronu a rozwojem klinicznych cech zespołu serotoninowego w populacji dzieci i młodzieży narażonych na działanie leku.

Z uwagi na ciężkość zespołu serotoninowego, osoby z fachowego personelu medycznego powinny rozpoznać ryzyko ostrej toksyczności po przedawkowaniu ondansetronu, zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Dlatego w świetle dostępnych danych dotyczących ondansetronu, PRAC uznał, że konieczne jest dokonanie zmian w informacji o produktach leczniczych zawierających ondansetron.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ondansetronu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ondansetron jest korzystny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do informacji o produkcie.

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 ondansetron są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w informacji o produkcie dla produktów leczniczych
dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.9

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Dzieci i młodzież

Po przypadkowym przedawkowaniu ondansetronu w postaci doustnej (szacunkowa przyjęta dawka przekraczająca 4 mg/kg mc.) u niemowląt i dzieci w wieku od 12 miesięcy do 2 lat zgłaszano objawy odpowiadające zespołowi serotoninowemu.

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach ulotki dla pacjenta

- Punkt 3

- W ulotkach postaci doustnych należy dodać następujące ostrzeżenie:

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku <produkt leczniczy>

Jeśli pacjent dorosły **lub dziecko** zażyje większą niż zalecana dawkę leku <produkt leczniczy>, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

- W ulotkach postaci pozajelitowych należy dodać następujące ostrzeżenie:

Podanie większej niż zalecana dawki leku <produkt leczniczy>

Lek <produkt leczniczy> będzie podawany pacjentowi dorosłemu **lub dziecku** przez lekarza lub pielęgniarkę, więc otrzymanie zbyt dużej dawki przez pacjenta dorosłego **lub dziecko** jest mało prawdopodobne. Jeśli uważa się, że pacjent dorosły **lub dziecko** otrzymali zbyt dużą dawkę leku lub doszło do pominięcia dawki leku, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

- W ulotkach postaci doodbytniczych należy dodać następujące ostrzeżenie:

Podanie większej niż zalecana dawki leku <produkt leczniczy>

Jeśli pacjent dorosły **lub dziecko** przyjmie doodbytniczo większą niż zalecana dawkę leku <produkt leczniczy> lub przypadkowo połknie ten lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Aneks III

Terminarz wprowadzenia niniejszego stanowiska w życie

Terminarz wprowadzenia postanowienia w życie

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Październik/2015 r. spotkanie CMDh
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	5 grudnia 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	3 lutego 2016 r.

Anexo I

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

Conclusões científicas

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

Foram identificados, na base de dados de segurança do titular da AIM, quatro relatórios descrevendo sobredosagem em crianças, nos quais a descrição dos acontecimentos pode ser considerada consistente com síndrome da serotonina. Estes casos mostraram ou uma clara relação temporal, não confundida por nenhum fármaco concomitante ou condição médica, ou uma provável associação entre ondansetron e o desenvolvimento de síndrome da serotonina numa população pediátrica exposta.

Devido à gravidade da síndrome de serotonina, os profissionais de saúde devem reconhecer o risco de toxicidade aguda após sobredosagem de ondansetron, particularmente na população pediátrica.

Assim, tendo em conta os dados disponíveis sobre ondansetron, o PRAC considerou que eram necessárias alterações à informação do medicamento nos medicamentos contendo ondansetrom.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

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

O CMDh conclui que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo ondansetron estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações dos termos da Informação do Medicamento dos medicamentos autorizados por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Section 4.9

Deve ser incluído um aviso, como segue:

População pediátrica

Têm sido notificados casos pediátricos compatíveis com síndrome de serotonina após sobredosagem oral inadvertida de ondansetron (ingestão excedida estimada de 4 mg/kg) em lactentes e crianças de 12 meses a 2 anos.

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 3

- Deve ser adicionado o seguinte aviso nas formulações orais:

Se tomar mais <medicamento> do que deveria

Se você **ou a sua criança** tomar mais <medicamento> do que deveria, fale com o seu médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

- Deve ser adicionado o seguinte aviso nas formulações parentéricas:

Se tomar mais <medicamento> do que deveria

O seu médico ou enfermeiro irá administrar <medicamento> a si ou **à sua criança** por isso é improvável que você **ou a sua criança** recebam mais do que deveriam. Se pensa que você **ou a sua criança** receberam mais do que deveriam ou falharam uma dose, fale com o seu médico ou enfermeiro.

- Deve ser adicionado o seguinte aviso nas formulações retais:

Se utilizar mais <medicamento> do que deveria

Se você **ou a sua criança** utilizarem mais <medicamento> do que deveriam, ou acidentalmente engolir um, fale com um médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Outubro/2015 Reunião CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	05 de dezembro de 2015
Implementação do acordo pelo Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	03 de fevereiro de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

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

În baza de date de siguranță a DAPP au fost identificate patru raportări care descriau cazuri de supradozaj cu ondansetron la copii, în care descrierea reacțiilor poate fi considerată asociată cu sindromul serotoninic. Acele cazuri au indicat fie o relație cauzală clară, neconfundată cu administrarea concomitentă a oricărui medicament sau a stării de sănătate, fie descriu o asociere posibilă între administrarea ondansetron și dezvoltarea de simptome clinice ale sindromului serotoninic la o populație pediatrică expusă.

Datorită severității sindromului serotoninic, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să cunoască riscul de apariție a toxicității acute în urma supradozajului cu ondansetron, în special la copii și adolescenți.

Prin urmare, pe baza datelor disponibile privind ondansetron, PRAC a considerat că au fost susținute modificările la informațiile de prescriere ale produselor care conțin ondansetron.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

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

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 ondansetron sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.9

Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

Copii și adolescenți

Au fost raportate cazuri asociate cu sindromul serotoninic după administrarea orală la copii a unor supradoze de ondansetron (ingerarea estimată excedentară a 4 mg/kg) la copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 2 ani.

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

- Punctul 3

- Pentru produsele cu administrare orală trebuie adăugat următorul avertisment:

Dacă luați mai mult <numele produsului> decât trebuie

Dacă dumneavoastră **sau copilul dumneavoastră** luați mai mult <numele produsului> decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră.

- Pentru produsele cu administrare parenterală trebuie adăugat următorul avertisment:

Dacă vi se administrează mai mult <numele produsului> decât trebuie

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor administra <numele produsului> dumneavoastră **sau copilului dumneavoastră**, prin urmare este puțin probabil ca dumneavoastră **sau copilului dumneavoastră** să vi se administreze mai mult decât trebuie. Dacă credeți că dumneavoastră **sau copilului dumneavoastră** vi s-a administrat mai mult decât trebuie sau dacă ați omis o doză, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei.

- Pentru produsele cu administrare rectală trebuie adăugat următorul avertisment:

Dacă utilizați mai mult <numele produsului> decât trebuie

Dacă dumneavoastră **sau copilul dumneavoastră** utilizați mai mult <numele produsului> decât trebuie, sau dacă accidental înghițiți produsul, discutați cu un medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Octombrie/2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	05 Decembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IAIN de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	03 Februarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Z bezpečnostnej databázy držiteľa rozhodnutia o registrácii boli identifikované štyri hlásenia predávkovania ondansetrónom u detí, kde popis udalostí možno považovať za zhodný so sérotonínovým syndrómom. Uvedené prípady preukázali buď jasnú časovú súvislosť, bez zavádzajúcich faktorov iného súčasne podávaného lieku či ochorenia, alebo poukázali na pravdepodobné prepojenie medzi ondansetrónom a rozvojom klinických znakov sérotonínového syndrómu v exponovanej pediatrickej populácii.

Vzhľadom na závažnosť sérotonínového syndrómu musia poskytovatelia zdravotnej starostlivosti rozpoznať riziko akútnej toxicity po predávkovaní ondansetrónom, najmä v pediatrickej populácii.

Vzhľadom na dostupné údaje o ondansetróne preto PRAC posúdil zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich ondansetrón za oprávnené.

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

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

Na základe vedeckých záverov pre ondansetrón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo ondansetrón je priaznivý 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 ondansetrón, 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

V príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté tieto zmeny

- Časť 4.9

Má sa pridať nasledovné upozornenie:

Pediatrická populácia

U dojčiat a detí vo veku 12 mesiacov až 2 rokov boli hlásené prípady neúmyselného perorálneho predávkovania ondansetrónom (užitie dávky presahujúce odhadom 4 mg/kg), ktoré boli zhodné zo sérotonínovým syndrómom.

V príslušných častiach písomnej informácie pre používateľa sa majú zahrnúť tieto zmeny

- Časť 3

- Pre perorálne liekové formy sa má pridať nasledovné upozornenie:

Ak užijete viac <lieku> ako máte

Ak vy **alebo vaše dieťa** užijete viac <lieku> ako máte, oznámte to svojmu lekárovi alebo choďte ihneď do nemocnice. Balenie s liekom si zoberte so sebou.

- Pre parenterálne liekové formy sa má pridať nasledovné upozornenie:

Ak dostanete viac <lieku> ako máte

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám **alebo vášmu dieťaťu** podá <liek>, takže je nepravdepodobné, že vy **alebo vaše dieťa** dostanete príliš veľkú dávku. Ak si myslíte, že ste vy **alebo vaše dieťa** dostali príliš veľkú dávku alebo vynechali dávku, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

- Pre rektálne liekové formy sa má pridať nasledovné upozornenie:

Ak použijete viac <lieku> ako máte

Ak vy **alebo vaše dieťa** použijete viac <lieku> ako máte, alebo ho náhodne prehltnete, oznámte to svojmu lekárovi alebo choďte ihneď do nemocnice. Balenie s liekom si zoberte so sebou.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie koordinačnej skupiny CMDh v októbri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	5. decembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie zmeny držiteľom rozhodnutia o registrácii):	3. februára 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev 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 ondansetron so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Pri štirih poročilih, ki so bila zabeležena v podatkovni bazi za varnost imetnika dovoljenja za promet, se iz opisa neželenih učinkov po prevelikem odmerjanju ondansetrona pri otrocih lahko smatra, da so neželeni učinki združljivi s serotoninskim sindromom. Pri teh primerih je obstajala jasna časovna povezava, na katero ni vplivalo drugo sočasno vzeto zdravilo ali zdravstveno stanje ali pa so primeri kazali verjetno povezavo med ondansetronom in razvojem kliničnih značilnosti serotoninskega sindroma pri izpostavljeni pediatrični populaciji.

Zaradi resnosti serotoninskega sindroma morajo zdravstveni delavci prepoznati tveganje akutne toksičnosti pri prevelikem odmerjanju ondansetrona, še posebno pri pediatrični populaciji.

Na osnovi razpoložljivih podatkov za ondansetron PRAC smatra, da so spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ondansetron, upravičene.

CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki PRAC-a.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ondansetron odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) zdravilno učinkovino ondansetron ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

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

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.9

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 12 mesecev do 2 let, so po nenamernem prevelikem odmerjanju ondansetrona peroralno (prekoračen ocenjen vnos 4 mg/kg), poročali o pojavu simptomov, značilnih za serotoniniski sindrom.

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

- Poglavlje 3

- Za peroralne farmacevtske oblike je treba dodati naslednje opozorilo:

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zofran, kot bi smeli

Če ste vi **ali vaš otrok** vzeli večji odmerek zdravila Zofran, kot bi smeli, se nemudoma pogovorite z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite škatlico z zdravilom.

- Za parenteralne farmacevtske oblike je treba dodati naslednje opozorilo:

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Zofran, kot bi smeli

Zdravilo Zofran bo vam **ali vašemu otroku** dal vaš zdravnik ali medicinska sestra, zato je malo verjetno, da bi vi **ali vaš otrok** prejeli prevelik odmerek. Če menite, da ste vi **ali vaš otrok** prejeli prevelik odmerek ali ste izpustili odmerek, to povejte vašemu zdravniku ali medicinski sestri.

- Za rektalne farmacevtske oblike je treba dodati naslednje opozorilo:

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zofran, kot bi smeli

Če vi **ali vaš otrok** uporabite večji odmerek zdravila Zofran kot bi smeli, ali zdravilo po pomoti pogoltnete, se nemudoma pogovorite z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite škatlico z zdravilom.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktober 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	05/12/2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	03/02/2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

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

I säkerhetsdatabasen hos innehavaren av godkännandet för försäljning identifierades fyra rapporter som beskriver överdosering av ondansetron till barn, i vilka beskrivningen av händelserna kan anses överensstämma med serotonergt syndrom. Dessa rapporter påvisar antingen ett tydligt tidsmässigt samband, utan störfaktorer i form av samtidiga läkemedel eller medicinska tillstånd, eller illustrerar ett möjligt samband mellan ondansetron och utvecklingen av de kliniska kännetecknen på serotonergt syndrom hos en exponerad pediatrik population.

På grund av det serotonerga syndromets allvarliga karaktär ska hälso- och sjukvårdspersonal vara medveten om risken för akut toxicitet efter överdosering av ondansetron, särskilt hos den pediatrika populationen.

Mot bakgrund av tillgängliga data ansåg PRAC därför att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller ondansetron var nödvändiga.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ondansetron 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 produktresumén

- Avsnitt 4.9

Följande varning ska läggas till:

Pediatriisk population

Pediatriiska fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansentron (skattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år).

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

- Avsnitt 3

- Följande varning ska läggas till för orala läkemedelsformer:

Om du har tagit för stor mängd av <läkemedlet>

Om du **eller ditt barn** har tagit för stor mängd av <läkemedlet> ska du omedelbart kontakta läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med läkemedelsförpackningen.

- Följande varning ska läggas till för parenterala läkemedelsformer:

Om du har fått för stor mängd av <läkemedlet>

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig **eller ditt barn** <läkemedlet>, så det är inte troligt att du **eller ditt barn** kommer att få för stor mängd. Om du tror att du **eller ditt barn** har fått för stor mängd eller har missat en dos ska du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

- Följande varning ska läggas till för rektala formuleringar:

Om du använt för stor mängd av <läkemedlet>

Om du **eller ditt barn** har använt för stor mängd av <läkemedlet> ska du omedelbart kontakta läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med läkemedelsförpackningen.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Oktober 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	05/12/2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	03/02/2016