



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016
EMA/194675/2016
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: Bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline

Procedure no.: PSUSA/00010199/201505



Annex I

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

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline, the scientific conclusions are as follows:

Metronidazole induced encephalopathy is a known side-effect of metronidazole use and is described in the product information for metronidazole for various indications, including the eradication of helicobacter pylori. Considering the seriousness of metronidazole induced encephalopathy and the available data, PRAC considers that the inclusion of metronidazole induced encephalopathy is warranted in the product information under the section "Adverse reactions reported to occur with metronidazole".

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline, were warranted.

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

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

On the basis of the scientific conclusions for bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

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

Annex II

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

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

Summary of Product Characteristics

- Section 4.8
- c. Description of selected adverse reactions

...

~~Adverse reactions reported to occur with metronidazole and which have not been reported with bismuth-subcitrate-potassium / metronidazole / tetracycline~~

Very rare cases of **encephalopathy**, cholestatic hepatitis and jaundice have been reported with metronidazole.

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

Package Leaflet

- Section 4

A serious but very rare side effect is a brain disease (encephalopathy). Symptoms vary but you might get a fever, stiff neck, headache, see or hear things that aren't there. You might also have problems using your arms and legs, problems with speaking or feel confused. Talk to your doctor straight away if you notice these side effects.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	January 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	12 March 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	11 May 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 бисмутов субцитрат калий/метронидазол/тетрациклин научни заключения са, както следва:

Индуцираната от метронидазол енцефалопатия е известна нежелана реакция при употребата му и е описана в неговата продуктова информация на метронидазол при различни показания, включително ерадикация на *Helicobacter pylori*. Предвид сериозността на индуцираната от метронидазол енцефалопатия и наличните данни, PRAC счита, че включването на тази нежелана реакция в продуктова информация в точка „Нежелани реакции, съобщени във връзка с метронидазол“ е основателно.

Поради това с оглед на данните, представени в разгледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктова информация за лекарствените продукти, съдържащи бисмутов субцитрат калий/метронидазол/тетрациклин, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за бисмутов субцитрат калий/метронидазол/тетрациклин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) бисмутов субцитрат калий/метронидазол/тетрациклин, не се променя с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи бисмутов субцитрат калий/метронидазол/тетрациклин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

в. Описание на избрани нежелани реакции

...

Нежелани реакции, съобщени във връзка с метронидазол, ~~за които няма съобщения при бисмутов субцитрат-калий/метронидазол/тетрациклин~~

Има съобщения за много редки случаи на енцефалопатия, холестатичен хепатит и жълтеница при употреба на метронидазол.

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Листовка

- Точка 4

Енцефалопатия (вид мозъчно заболяване) е сериозна, но много рядка нежелана реакция. Симптомите са различни, но може да имате повишена температура, схващане на врата, главоболие, да виждате или да чувате неща, които реално не съществуват. Също така е възможно да имате проблеми да си служите с ръцете и краката, проблеми с говора или да се чувствате объркани. Незабавно говорете с Вашия лекар, ако забележите тези нежелани реакции.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	януари 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	12 март 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 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) citronanu draselno-bismutitého, metronidazolu a tetracyklinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Metronidazolem indukovaná encefalopatie je známým nežádoucím účinkem metronidazolu a je popsána v údajích o přípravku pro metronidazol pro různé indikace, včetně eradikace infekce *Helicobacter pylori*. Při zvážení závažnosti metronidazolem indukované encefalopatie a dostupných údajů je výbor PRAC toho názoru, že zařazení metronidazolem indukované encefalopatie do údajů o přípravku je oprávněné do odstavce „*Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u metronidazolu*“.

Proto s ohledem na údaje prezentované v kontrolovaných PSUR je výbor PRAC toho názoru, že změny v údajích o přípravku léčivého přípravku obsahujícího citronan draselno-bismutitý, metronidazol a tetracyklin byly oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se citronanu draselno-bismutitého, metronidazolu a tetracyklinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivé látky citronan draselno-bismutitý, metronidazol a tetracyklin se nemění 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 citronanu draselno-bismutitého, metronidazolu a tetracyklinu 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 (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

...

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u metronidazolu a ~~které nebyly hlášeny u přípravku s obsahem citronanu draselno-bismutitého, metronidazolu a tetracyklinu.~~

U metronidazolu byly hlášeny velmi vzácné případy **encefalopatie**, cholestatické hepatitidy a žloutenky.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Příbalová informace

- Bod 4

Závažným, ale velmi vzácným nežádoucím účinkem je onemocnění mozku (encefalopatie). Příznaky se liší, ale mohou zahrnovat horečku, ztuhlost krku, bolesti hlavy, vidění věcí a slyšení zvuků, které neexistují. Také můžete mít problémy s používáním horních a dolních končetin, problémy s řečí a pocit zmatenosti. Promluvte si ihned se svým lékařem, pokud zaznamenáte tyto nežádoucí účinky.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. března 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 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 bismuthsubcitratkalium / metronidazol / tetracyklin er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Metronidazol-induceret encefalopati er en kendt bivirkning af metronidazol og er beskrevet i produktinformationen for metronidazol for forskellige indikationer, herunder udryddelse af *Helicobacter pylori*. I lyset af alvorligheden af metronidazol-induceret encefalopati og de tilgængelige data er PRAC af den opfattelse, at det er berettiget at inkludere metronidazol-induceret encefalopati i produktinformationen under punktet "Bivirkninger, der er indberettet efter anvendelse af metronidazol".

I lyset af de data, der præsenteres i de gennemgåede PSUR'er, anså PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder bismuthsubcitratkalium / metronidazol / tetracyklin, var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for bismuthsubcitratkalium / metronidazol / tetracyklin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer bismuthsubcitratkalium / metronidazol / tetracyklin, 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 bismuthsubcitratkalium / metronidazol / tetracyklin aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/-midler**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)

Produktresumé

- Punkt 4.8

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

...

Bivirkninger, der er indberettet efter anvendelse af metronidazol, ~~og som ikke er indberettet for bismuthsubcitratkalium / metronidazol / tetracyclin~~

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af **encefalopati**, kolestatisk hepatitis og gulsot efter anvendelse af metronidazol.

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)

Indlægsseddel

- Punkt 4

En alvorlig, men meget sjælden bivirkning, er en hjernesygdom (encefalopati). Symptomerne kan variere, men du kan få feber, nakkestivhed, hovedpine eller se eller høre ting, der ikke findes i virkeligheden. Du kan også få problemer med at bruge arme og ben, talebesvær eller føle dig forvirret. Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker disse bivirkninger.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde januar 2016
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12 marts 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz / Metronidazol / Tetracyclin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Eine durch Metronidazol induzierte Enzephalopathie ist eine bekannte Nebenwirkung der Metronidazolanwendung, die in der Produktinformation für Metronidazol für verschiedene Indikationen beschrieben ist, darunter auch die Beseitigung von *Helicobacter pylori*. Angesichts des schwerwiegenden Charakters einer durch Metronidazol induzierten Enzephalopathie und der verfügbaren Daten hält der PRAC es für gerechtfertigt, Metronidazol-induzierte Enzephalopathie in den Abschnitt „Nebenwirkungen, die Berichten zufolge bei Metronidazol auftreten“ der Produktinformation aufzunehmen.

In Anbetracht der in dem (den) geprüften PSUR(s) dargestellten Daten hielt der PRAC daher Änderungen an der Produktinformation von Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz / Metronidazol / Tetracyclin enthaltenden Arzneimitteln für gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz / Metronidazol / Tetracyclin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz / Metronidazol / Tetracyclin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

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

Anhang II

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

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

...

Nebenwirkungen, die Berichten zufolge bei Metronidazol auftreten ~~und bei Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz / Metronidazol / Tetracyclin nicht beobachtet wurden~~

Es wurde berichtet, dass in sehr seltenen Fällen **Enzephalopathie**, cholestatische Hepatitis und Ikterus unter Metronidazol auftraten.

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

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

Eine schwerwiegende, jedoch sehr seltene Nebenwirkung ist eine Erkrankung des Gehirns (Enzephalopathie). Die Symptome sind unterschiedlich: Sie könnten zum Beispiel Fieber, einen steifen Nacken oder Kopfschmerzen bekommen oder Dinge sehen oder hören, die nicht real sind. Sie könnten auch Schwierigkeiten beim Benutzen von Armen und Beinen bekommen, Sprechstörungen haben oder verwirrt sein. Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie solche Nebenwirkungen feststellen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για υποκιτρικό βισμούθιο / μετρονιδαζόλη / τετρακυκλίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η εγκεφαλοπάθεια που προκαλείται από τη μετρονιδαζόλη είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της μετρονιδαζόλης και περιγράφεται στις πληροφορίες προϊόντος για τη μετρονιδαζόλη για ποικίλες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης της εκκρίωσης του *Helicobacter pylori*. Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της εγκεφαλοπάθειας που προκαλείται από τη μετρονιδαζόλη και των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC θεωρεί ότι η συμπερίληψη της εγκεφαλοπάθειας που προκαλείται από τη μετρονιδαζόλη δικαιολογείται στις πληροφορίες προϊόντος υπό την παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκε ότι παρουσιάστηκαν με τη μετρονιδαζόλη».

Για τον λόγο αυτό, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες PSUR, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν υποκιτρικό βισμούθιο / μετρονιδαζόλη / τετρακυκλίνη, δικαιολογήθηκαν.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το υποκιτρικό βισμούθιο / τη μετρονιδαζόλη / την τετρακυκλίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) υποκιτρικό βισμούθιο / μετρονιδαζόλη / τετρακυκλίνη είναι αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υποκιτρικό βισμούθιο / μετρονιδαζόλη / τετρακυκλίνη 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 (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

...

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκε ότι παρουσιάστηκαν με τη μετρονιδαζόλη και οι οποίες δεν έχουν αναφερθεί με το υποκιτρικό βισμούθιο / τη μετρονιδαζόλη / την τετρακυκλίνη

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας, χολοστατικής ηπατίτιδας και ίκτερου έχουν αναφερθεί με τη μετρονιδαζόλη.

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένους και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

- Παράγραφος 4

Μια σοβαρή αλλά πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μια νόσος του εγκεφάλου (εγκεφαλοπάθεια). Τα συμπτώματα ποικίλλουν αλλά ενδέχεται να παρουσιάσετε πυρετό, δυσκαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν. Ενδέχεται επίσης να έχετε προβλήματα στη χρήση των χεριών και των ποδιών σας, προβλήματα στην ομιλία ή να αισθάνεστε σύγχυση. Απευθυνθείτε αμέσως στο γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριου του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	12 Μαρτίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 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 subcitrate de bismuto potasio / metronidazol / tetraciclina, las conclusiones científicas son las siguientes:

La encefalopatía inducida por metronidazol es un efecto adverso conocido del uso de metronidazol, y está descrito en la información del producto para metronidazol en varias indicaciones, entre las que se incluye la erradicación del *Helicobacter pylori*. Considerando la gravedad de la encefalopatía inducida por metronidazol y los datos disponibles, el PRAC considera que se justifica la inclusión de la encefalopatía inducida por metronidazol en la información del producto, bajo el encabezado "Reacciones adversas que se han notificado con el uso de metronidazol".

En consecuencia, en vista de los datos presentados en los IPs revisados, el PRAC ha considerado que las modificaciones en la información del producto de los medicamentos con subcitrate de bismuto potasio / metronidazol / tetraciclina estaban justificadas.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para subcitrate de bismuto potasio / metronidazol / tetraciclina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) subcitrate de bismuto potasio / metronidazol / tetraciclina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

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

Anexo II

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

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

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- Sección 4.8

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

...

Reacciones adversas que se han notificado con el uso de metronidazol ~~y que no se han descrito con subcitrate de bismuto potasio / metronidazol / tetraciclina~~

Se han notificado con frecuencia muy rara casos de **encefalopatía**, hepatitis colestásica y de ictericia con metronidazol.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (introducir texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto borrado ~~tachado~~)

Prospecto

- Sección 4

Una reacción adversa grave muy rara es una enfermedad cerebral (encefalopatía). Los síntomas varían, pero podría presentar fiebre, rigidez en el cuello, dolor de cabeza, o ver u oír cosas inexistentes. También podría tener problemas para usar brazos y piernas o para hablar, o sentirse confundido. Hable con su médico de inmediato si advierte cualquiera de estas reacciones adversas.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en enero de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	12 de marzo de 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11 de mayo de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet vismutsubtsitraat kaaliumi / metronidasooli / tetratsükliini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Metronidasooli kasutamise teadaolev kõrvaltoime on metronidasoolist põhjustatud entsefalopaatia, mida on kirjeldatud metronidasooli ravimiteabes mitmesuguste näidustuste korral, kaasa arvatud *Helicobacter Pylori* eradikatsioon. Võttes arvesse metronidasoolist põhjustatud entsefalopaatia tõsidust ja olemasolevaid andmeid, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjendatuks lisada metronidasoolist põhjustatud entsefalopaatia ravimiteabe lõiku „Metronidasooli kasutamisel esinenud kõrvaltoimed“.

Seega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaadatud perioodilis(t)es ohutusaruandes (ohutusaruannetes) esitatud andmete põhjal vajalikuks teha vismutsubtsitraat kaaliumi / metronidasooli / tetratsükliini sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Vismutsubtsitraat kaaliumi / metronidasooli / tetratsükliini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeaineid vismutsubtsitraat kaalium / metronidasool / tetratsükliin sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele vismutsubtsitraat kaaliumi / metronidasooli / tetratsükliini sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **alla tõmmatud ja poolpaksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

...

Metronidasooli kasutamisel esinenud kõrvaltoimed, mida ei ole esinenud vismutsubtsitraat-kaaliumi- / metronidasooli- / tetratsükliini kasutamisel

Metronidasooli kasutamisel on väga harvadel juhtudel esinenud **entsefalopaatiat**, kolestaatilist hepatiiti ja kollatõbe.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **alla tõmmatud ja poolpaksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Pakendi infoleht

- Lõik 4

Tõsine, kuid väga harvaesinev kõrvaltoime on entsefalopaatia (teatud ajuhaigus). Sellel võib olla erinevaid sümptomid, teil võivad tekkida palavik, kaela kangus, peavalu ja te võite näha või kuulda asju, mida tegelikult pole olemas. Teil võib tekkida häireid ka käte ja jalgade kasutamisel, kõnehäireid või segasustunnet. Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, öelge seda kohe arstile.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek jaanuaris 2016
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	12. märts 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11. mai 2016

Liite I

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt vismuttisubstitaatti kaliumia / metronidatsolia / tetrasykliiniä koskevasta määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Metronidatsolin aiheuttama enkefalopatia on metronidatsolin käytön tunnettu haittavaikutus ja se on kuvattu useisiin käyttöaiheisiin, mukaan lukien *Helicobacter pylori*n häätämiseen, hyväksytyn metronidatsolin valmistetiedoissa. Ottaen huomioon metronidatsolin aiheuttaman enkefalopatian vakavuus ja saatavissa olevat tiedot PRAC katsoo, että metronidatsolin aiheuttama enkefalopatia on lisättävä valmistetietoihin kohtaan "Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyvän metronidatsolin yhteydessä".

Tästä syystä ja arvioiduissa määräaikaisissa turvallisuusraporteissa esitettyjen tietojen perusteella PRAC katsoi, että vismuttisubstitaatti kaliumia / metronidatsolia / tetrasykliiniä sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Vismuttisubstitaatti kaliumia / metronidatsolia / tetrasykliiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että vismuttisubstitaatti kaliumia / metronidatsolia / tetrasykliiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on muuttumaton mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yli~~)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.8

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

...

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyvän metronidatsolin yhteydessä ~~ja joita ei ole raportoitu vismuttisubstitraatti-kaliumin / metronidatsolin / tetrasykliinin yhteydessä~~

Metronidatsolin yhteydessä on hyvin harvoin raportoitu enkefalopatiaa, kolestaattista hepatiittia ja keltaisuutta.

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yli~~)

Pakkausseloste

- Kohta 4

Vakava, mutta hyvin harvinainen haittavaikutus on aivosairaus (enkefalopatia). Oireet vaihtelevat, mutta sinulla voi ilmetä kuumetta, niskan jäykkyyttä, päänsärkyä, saatat nähdä tai kuulla asioita, joita ei todellisuudessa ole. Sinun voi myös olla vaikea käyttää käsiäsi tai jalkojasi, sinulla voi olla puheongelmia tai voit tuntea olosi sekavaksi. Kerro heti lääkärille, jos havaitset näitä haittavaikutuksia.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12. maaliskuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11. toukokuuta 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 le sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

L'encéphalopathie induite par le métronidazole est un effet indésirable connu du métronidazole et est décrite dans les informations sur le produit du métronidazole pour différentes indications, y compris l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Étant donné la gravité de l'encéphalopathie induite par le métronidazole et les données disponibles, le PRAC considère que l'ajout de l'encéphalopathie induite par le métronidazole dans la section « Événements indésirables rapportés avec le métronidazole » des informations sur le produit est justifié.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR évalués, le PRAC a considéré que les modifications des informations sur le produit des médicaments contenant le sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la/les substance(s) active(s) sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline n'est pas modifié sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisation(s) 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 le sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

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

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

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Rubrique 4.8.

c) Description de quelques effets indésirables

...

~~Evénements indésirables rapportés avec le métronidazole mais n'ayant pas été observés avec le sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline~~

De très rares cas **d'encéphalopathie**, d'hépatite cholestatique et d'ictère ont été observés avec le métronidazole.

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Notice

- Rubrique 4

Un effet indésirable grave mais très rare est l'encéphalopathie (maladie cérébrale). Les symptômes varient, mais vous pourriez présenter une fièvre, une raideur de la nuque, des maux de tête, des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas). Vous pourriez également avoir des difficultés pour utiliser vos bras et vos jambes, des troubles de l'élocution ou ressentir une confusion. Si vous remarquez ces effets indésirables, informez immédiatement votre médecin.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Janvier 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	12 mars 2016
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) :	11 mai 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 bizmutov subcitralkalij/ metronidazol/ tetraciklin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Encefalopatija izazvana metronidazolom poznata je nuspojava kod primjene metronidazola i opisana je u informacijama o lijeku za metronidazol za razne indikacije, uključujući eradikaciju bakterije *Helicobacter Pylori*. Razmotrivši ozbiljnost encefalopatije izazvane metronidazolom i dostupne podatke, PRAC smatra da je opravdano dodavanje encefalopatije izazvane metronidazolom u informacije o lijeku u dijelu „Prijavljene nuspojave koje su se javile uz metronidazol“.

Stoga, uzimajući u obzir podatke navedene u razmotrenim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže bizmutov subcitralkalij/ metronidazol/ tetraciklin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za bizmutov subcitralkalij/ metronidazol/ tetraciklin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari bizmutov subcitralkalij/ metronidazol/ tetraciklin nepromijenjen, 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 bizmutov subcitralkalij/ metronidazol/ tetraciklin.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

c. Opis odabranih nuspojava

...

Prijavljene nuspojave koje su se javile uz metronidazol, a koje nisu prijavljene uz bismutov subcitratkalij/ metronidazol/ tetraciklin

Vrlo rijetki slučajevi encefalopatije, kolestatski hepatitis i žutica prijavljeni su uz metronidazol.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Uputa o lijeku

- Dio 4

Ozbiljna, ali vrlo rijetka nuspojava je bolest mozga (encefalopatija). Simptomi mogu biti različiti, no možda ćete dobiti vrućicu, ukočen vrat, glavobolju, vidjeti ili čuti stvari koje ne postoje. Mogli biste također imati problema s korištenjem ruku i nogu, problema s govorom ili osjećaj smetenosti. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite te nuspojave.

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	11. svibnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a bizmut-szubcitrát-káliumra/metronidazolra/tetraciklinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A metronidazol által indukált encephalopathia a metronidazol alkalmazásának ismert mellékhatása, amely szerepel a különböző indikációkban (a *Helicobacter pylori* eradikációját is ideértve) alkalmazott metronidazol kísérőirataiban. Figyelembe véve a metronidazol által indukált encephalopathia súlyosságát és a rendelkezésre álló adatokat, a PRAC úgy véli, hogy a metronidazol által indukált encephalopathiát indokolt feltüntetni a terméktájékoztatóban a „Mellékhatások, amelyeket jelentettek a metronidazzal kapcsolatban” részben.

Ezért, figyelembe véve a felülvizsgált időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben bemutatott adatokat, a PRAC úgy véli, hogy a bizmut-szubcitrát-káliumot/metronidazolt/tetraciklint tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásaiban alkalmazott módosítások indokoltak voltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

A bizmut-szubcitrát-káliumra/metronidazolra/tetraciklinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a bizmut-szubcitrát-kálium/metronidazol/tetraciklin hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az Alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

- 4.8 pont

c. Egyes mellékhatások leírása

...

Mellékhatások, amelyeket jelentettek a metronidazollal kapcsolatban, — de — a bizmut-szubcitrát-káliummal/metronidazollal/tetraciklinnel kapcsolatban nem.

Metronidazol mellett beszámoltak encephalopathia, cholestaticus hepatitis és sárgaság nagyon ritka eseteiről.

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

Betegtájékoztató

4. pont

Súlyos, de nagyon ritka mellékhatás az agyat érintő betegség (encephalopathia). A tünetek változóak, de Önnél jelentkezhet láz, tarkókörtöttség, fejfájás, illetve olyan dolgokat láthat vagy hallhat, melyek nem léteznek. Az is előfordulhat, hogy nehezen tudja használni a kezét és lábát, a beszéde nehezített lehet, vagy zavartnak érezheti magát. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha ezeket a mellékhatásokat észleli.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. január CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. március 12.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. május 11.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir bismút kalíumsúbsítrat / metronidazole / tetracyklín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Heilahrörnun af völdum metronidazole er þekkt aukaverkun notkunar metronidazole og er henni lýst í upplýsingum með lyfinu metronidazole í tengslum við mismunandi ábendingar, þar með talið upprætingu *Helicobacter pylori*. Með tilliti til alvarleika heilahrörnunar af völdum metronidazole og tiltækra gagna, telur PRAC að réttlætanlegt sé að heilahrörnun af völdum metronidazole komi fram í upplýsingum um lyfið undir kaflanum „Tilkynntar aukaverkanir með metronidazole“.

Því telur PRAC, með hliðsjón af þeim gögnum sem fram koma í endurskoðuðu(m) PSUR, að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda bismút kalíumsúbsítrat / metronidazole / tetracyklín hafi verið réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir bismút kalíumsúbsítrat / metronidazole / tetracyklín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virku efnin bismút kalíumsúbsítrat / metronidazole / tetracyklín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda bismút kalíumsúbsítrat / metronidazole / tetracyklín 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 (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kaffli 4.8

c. Lýsing á nokkrum aukaverkunum

...

Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið með metronidazole og sem ekki hafa verið tilkynntar með bismút-kalíumsúbsítrat / metronidazole / tetracyklín

Tilkynnt hefur verið um örfá tilvik heilahrönnunar, gallteppulifrarbólgu og gulu með metronidazole.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Fylgiseðill

- Kaffli 4

Alvarleg en mjög sjaldgæf aukaverkun er heilasjúkdómur (heilahrönnun). Einkennin eru breytileg en þú gætir fengið hita, stirðleika í hálsi, höfuðverk, séð eða heyrt hluti sem ekki eru. Þú gætir einnig átt í erfiðleikum með að nota hand- og fótleggji, átt erfitt með tal eða fundið fyrir ringlun. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. mars 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per bismuto subcitrato potassio/metronidazolo/tetraciclina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

L'encefalopatia da metronidazolo è un effetto indesiderato noto dell'uso di metronidazolo e figura nelle informazioni sul prodotto per metronidazolo per varie indicazioni, inclusa l'eradicazione di *Helicobacter pylori*. Data la serietà dell'encefalopatia indotta da metronidazolo e alla luce dei dati disponibili, il PRAC considera giustificata l'inclusione dell'encefalopatia da metronidazolo nelle informazioni sul prodotto, segnatamente nel paragrafo "Reazioni avverse osservate in associazione a metronidazolo".

Pertanto, a fronte dei dati presentati nel/i PSUR rivisto/i, il PRAC ritiene giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti bismuto subcitrato potassio/metronidazolo/tetraciclina.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su bismuto subcitrato potassio/metronidazolo/tetraciclina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) il(i) principio(i) attivo(i) bismuto subcitrato potassio/metronidazolo/tetraciclina sia immutato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debba(no) essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti bismuto subcitrato potassio/metronidazolo/tetraciclina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificate di conseguenza.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del(i) medicinale(i) autorizzato(i)
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

c. Descrizione di una selezione di reazioni avverse

...

*Reazioni avverse osservate in associazione a metronidazolo, ~~non segnalate con bismuto subcitrate~~
~~potassio/metronidazolo/tetraciclina~~*

Sono stati segnalati con metronidazolo casi molto rari di **encefalopatia**, epatite colestatica ~~con~~ e ittero.

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4

Un effetto indesiderato serio ma molto raro è un malattia del cervello (encefalopatia). Ha sintomi variabili, ma potrebbe sviluppare febbre, rigidità del collo, mal di testa e vedere o sentire cose inesistenti. Potrebbe inoltre avere difficoltà a usare braccia e gambe, difficoltà di parola o sentirsi confuso. Informi immediatamente il medico se nota questi effetti indesiderati.

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12 marzo 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 maggio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto bismuto subcitrato kalio druskos / metronidazolo / tetraciklino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Metronidazolo sukeliamą encefalopatiją yra žinomas metronidazolo sukeliamas nepageidaujamas poveikis, aprašytas vaistinio preparato registracijos įvairioms indikacijoms dokumentuose, įskaitant *Helicobacter pylori* eradikaciją. Atsižvelgiant į metronidazolo sukeltos encefalopatijos sunkumą ir turimus duomenis, *PRAC* nuomone, metronidazolo sukeltą encefalopatiją pagrįsta įtraukti į informacijos apie vaistinių preparatų skyrių „Metronidazolo sukeltos nepageidaujamos reakcijos“.

Todėl atsižvelgdamas į peržiūrėtuose *PASP* pateiktus duomenis *PRAC* nusprendė, kad informacijos apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra bismuto subcitrato kalio druskos / metronidazolo / tetraciklino, pakeitimai yra pagrįsti.

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

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl bismuto subcitrato kalio druskos / metronidazolo / tetraciklino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) bismuto subcitrato kalio druskos / metronidazolo / tetraciklino, naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs 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 bismuto subcitrato kalio druskos / metronidazolo / tetraciklino, 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 (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

c. Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

...

Vartojant metronidazolą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, ~~kurių nepasireiškė vartojant bismuto subcitratą / metronidazolą / tetracikliną~~

Vartojant metronidazolą pranešta apie labai retus **encefalopatijos**, cholestatinio hepatito ir geltos atvejus.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

Sunkus, bet labai retas šalutinis poveikis yra smegenų pažeidimas (encefalopatija). Simptomai gali skirtis, tačiau jums gali pasireikšti karščiavimas, kaklo sustingimas, galvos skausmas, galite matyti arba girdėti tai, ko nėra. Gali būti sunku judinti rankas ar kojas, sunku kalbėti arba galite jaustis sutrikę. Pastebėję šiuos nepageidaujamus reiškinius, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausis <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-03-12
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-05-11

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 bismuta subcitrāta kālija sāls/metronidazola/tetraciklīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Metronidazola izraisīta encefalopātija ir zināma metronidazola lietošanas blakusparādība, un tā ir aprakstīta metronidazola zāļu informācijā saistībā ar dažādām indikācijām, tostarp ar *Helicobacter pylori* eradikāciju. Ņemot vērā metronidazola izraisītās encefalopātijas nopietnību un pieejamos datus, PRAC uzskata, ka metronidazola izraisītas encefalopātijas iekļaušana zāļu informācijas sadaļā "Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radušās metronidazola lietošanas laikā" ir pamatota.

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītajos PADZ pieejamos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas bismuta subcitrāta kālija sāli/metronidazolu/tetraciklīnu saturošu zāļu informācijā bija pamatotas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bismuta subcitrāta kālija sāli/metronidazolu/tetraciklīnu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) bismuta subcitrāta kālija sāli/metronidazolu/tetraciklīnu, ir nemainīgs, 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 bismuta subcitrāta kālija sāli/metronidazolu/tetraciklīnu, 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 (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts
- c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

...

Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas radušās metronidazola lietošanas laikā ~~un par kurām nav ziņots saistībā ar bismuta subcitrāta kālija sāli/metronidazolu/tetraciklīnu~~

Ziņots par ļoti retiem **encefalopātijas**, holestātiska hepatīta un dzeltes gadījumiem metronidazola lietošanas laikā.

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts

Nopietna, bet ļoti reta blakusparādība ir smadzeņu slimība (encefalopātija). Simptomi ir dažādi, taču Jums var rasties drudzis, stīvs kakls, galvassāpes, kā arī varat redzēt vai dzirdēt neesošas lietas. Jums var būt grūtības izmantot rokas un kājas, runas grūtības vai apmulsuma sajūta. Ja pamanāt šīs blakusparādības, nekavējoties pastāstiet savam ārstam.

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 12. marts
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 11. maijs

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

L-enċefalopatija indotta permezz ta' metronidazole hija effett sekondarju magħruf tal-użu ta' metronidazole u hija deskritta fl-informazzjoni tal-prodott ta' metronidazole għal indikazzjonijiet varji, inkluż l-eradikazzjoni ta' *helicobacter pylori*. Meta wieħed iqis il-gravità tal-enċefalopatija indotta permezz ta' metronidazole u d-data disponibbli, il-PRAC iqis li l-inklużjoni tal-enċefalopatija indotta permezz ta' metronidazole fl-informazzjoni dwar il-prodott taħt is-sezzjoni "Reazzjonijiet avversi rappurtati li jsejtnu b'metronidazole" hija ġustifikata.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSUR (i) rivedut, il-PRAC qies li t-tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom potassium subcitrate bismuth / metronidazole / tetracycline, kienu ġustifikati .

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline mhuwiex mibdul soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

c. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

...

Reazzjonijiet avversi rrapportati li jsejtnu b'metronidazole u li ma kinux irrapportati b'bismuth subcitrate potassium / metronidazole / tetracycline

Każijiet rari ħafna ta' **enċefalopatija**, epatite kolestatika u suffeġra ġew irrapportati b'metronidazole.

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Fuljett ta' tagħrif

- Sezzjoni 4

Effett sekondarju serju iżda rari ħafna huwa marda tal-moħħ (enċefalopatija). Is-sintomi jvarjaw iżda jista' jkollok deni, għonq iebes, uġiġħ ta' ras, tara jew tisma' affarijiet li mhumiex hemm. Jista' jkollok ukoll problemi bl-użu ta' dirgħajk u riġlejk, problemi meta titkellem jew tħossok konfuż/a. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota dawn l-effetti sekondarji.

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 Jannar 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	12 ta' Marzu 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	11 ta' Mejju 2016

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

Door metronidazol geïnduceerde encefalopathie is een bekende bijwerking van metronidazolgebruik en wordt beschreven in de productinformatie van metronidazol voor verschillende indicaties, waaronder de eradicaie van *helicobacter pylori*. Gezien de ernst van door metronidazol geïnduceerde encefalopathie en de beschikbare gegevens is het PRAC van mening dat het geoorloofd is om door metronidazol geïnduceerde encefalopathie in de productinformatie op te nemen in de rubriek "Bijwerkingen die gemeld zijn met het gebruik van metronidazol".

Rekening houdend met de in de beoordeelde PSUR('s) gepresenteerde gegevens is het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die bismutsubcitraat kalium / metronidazol / tetracycline bevatten, geoorloofd zijn.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor bismutsubcitraat kalium / metronidazol / tetracycline is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) bismutsubcitraat kalium / metronidazol / tetracycline bevat(ten) onveranderd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

Bijlage II

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

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

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

c. Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

...

Bijwerkingen die gemeld zijn met metronidazol ~~en die niet met bismutsubcitraat kalium / metronidazol / tetracycline zijn gemeld~~

Zeer zeldzame gevallen van encefalopathie, cholestatische hepatitis en geelzucht zijn met metronidazol gemeld.

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

Bijsluiter

- Rubriek 4

Een ernstige, maar zeer zeldzame bijwerking is een hersenaandoening (encefalopathie). De symptomen hiervan variëren, maar u kunt koorts, een stijve nek of hoofdpijn krijgen en u kunt dingen zien of horen die er niet zijn. U kunt ook problemen hebben om uw armen en benen te gebruiken, problemen hebben met spreken of u kunt zich verward voelen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u deze bijwerkingen opmerkt.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Januari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for vismutsubsitralkalium/metronidazol/tetrasyklin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Metronidazolindusert encefalopati er en kjent bivirkning ved bruk av metronidazol og beskrives i produktinformasjonen til metronidazol for ulike indikasjoner, inkludert eradikasjon av *Helicobacter pylori*. Tatt alvoret av metronidazolindusert encefalopati og tilgjengelige data i betraktning mener PRAC at inkludering av metronidazolindusert encefalopati i produktinformasjonen i avsnittet «Bivirkninger i forbindelse med bruk av metronidazol» er berettiget.

Med tanke på dataene i de(n) vurderte PSUR-en(e) mente derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder vismutsubsitralkalium/metronidazol/tetrasyklin var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for vismutsubsitralkalium/metronidazol/tetrasyklin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene vismutsubsitralkalium/metronidazol/tetrasyklin er uendret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

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

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.8

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

...

Bivirkninger i forbindelse med bruk av metronidazol og som ikke har blitt meldt i forbindelse med bruk av vismutsubsitratkalium/metronidazol/tetrasyklin

Svært sjeldne tilfeller av **encefalopati**, kolestatisk hepatitt og gulsott har blitt rapportert i forbindelse med bruk av metronidazol.

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

En alvorlig men svært sjelden bivirkning er hjernesykdommen encefalopati. Symptomene varierer, men du kan merke feber, stiv nakke, hodepine, se eller høre ting som ikke finnes. Du kan også få problemer med å bruke armer eller ben, problemer med å snakke eller bli forvirret. Kontakt legen din med en gang du merker noen av disse bivirkninger.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	januar 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	12. mars 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. mai 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 cytrynianu potasowo-bizmutowego z metronidazolem i tetracykliną, wnioski naukowe są następujące:

Encefalopatia indukowana metronidazolem jest znanym działaniem niepożądanym metronidazolu, opisywanym w drukach informacyjnych metronidazolu stosowanego w różnych wskazaniach, w tym w eradykacji *Helicobacter pylori*. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia encefalopatii indukowanej metronidazolem oraz dostępne dane, PRAC uznaje za uzasadnione dodanie wpisu o encefalopatii indukowanej metronidazolem w drukach informacyjnych w punkcie „Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania metronidazolu”.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w zweryfikowanych raportach PSUR, Komitet PRAC uznaje za konieczne wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających cytrynian potasowo-bizmutowy z metronidazolem i tetracykliną.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących cytrynianu potasowo-bizmutowego z metronidazolem i tetracykliną CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną cytrynian potasowo-bizmutowy z metronidazolem i tetracykliną nie zmienił się pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające cytrynian potasowo-bizmutowy z metronidazolem i tetracykliną są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

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

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

c. Opis wybranych działań niepożądanych

...

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania metronidazolu, ~~które nie występowały w czasie leczenia cytrynianem potasowo-bismutowym / metronidazolem / tetracykliną~~

Po zastosowaniu metronidazolu zgłaszano bardzo rzadko przypadki **encefalopatii**, cholestatycznego zapalenia wątroby oraz żółtaczki.

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

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4

Cieężkim, lecz występującym bardzo rzadko działaniem niepożądany jest choroba mózgu (encefalopatia). Objawy są różne, ale pacjent może mieć gorączkę, sztywność kark, ból głowy, widzieć lub słyszeć rzeczy, które nie istnieją. Pacjent może również mieć trudności z poruszaniem ramionami i nogami, z mową lub może mieć uczucie splątania. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	12 marca 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11 maja 2016 r.

Anexo I

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

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para subcitrate de bismuto potássico/metronidazol/tetraciclina, as conclusões científicas são as seguintes:

A encefalopatia induzida por metronidazol é um efeito secundário conhecido do uso do metronidazol e é descrito na informação do medicamento para o metronidazol para diversas indicações, incluindo a erradicação de *Helicobacter pylori*. Tendo em conta a gravidade da encefalopatia induzida por metronidazol e os dados disponíveis, o PRAC considera que a inclusão de encefalopatia induzida por metronidazol na informação do medicamento, na secção "Reações adversas notificadas por ocorrerem com metronidazol" é justificada.

Por conseguinte, face aos dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento dos medicamentos contendo subcitrate de bismuto potássico/metronidazol/tetraciclina foram justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas relativas a subcitrate de bismuto potássico/metronidazol/tetraciclina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) subcitrate de bismuto potássico/metronidazol/tetraciclina é inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo subcitrate de bismuto potássico/metronidazol/tetraciclina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

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

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

c. Descrição de reações adversas seleccionadas

...

~~Reações adversas notificadas por ocorrerem com o metronidazol e que ainda não foram notificadas com subcitrate de bismuto potássico/metronidazol/tetraciclina.~~

Foram notificados casos muito raros de **encefalopatia**, hepatite colestática e icterícia com o metronidazol.

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

Folheto Informativo

- Secção 4

Um efeito secundário grave mas muito raro é uma doença da cabeça (encefalopatia). Os sintomas variam, mas pode ter febre, rigidez no pescoço, dor de cabeça, ver ou ouvir coisas que não existem. Também pode ter problemas na utilização dos seus braços e pernas, dificuldades com a fala ou sentir-se confuso. Fale imediatamente com o seu médico, se notar estes efeitos secundários.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em janeiro/2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	12 de março de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de maio 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 subcitrăt de bismut potasic / metronidazol / tetraciclină, concluziile științifice sunt următoarele:

Encefalopatia indusă de metronidazol este o reacție adversă cunoscută determinată de utilizarea metronidazolului și este descrisă în informațiile despre produs referitoare la metronidazol pentru diverse indicații, inclusiv eradicarea *Helicobacter pylori*. Ținând cont de gravitatea encefalopatiei induse de metronidazol și de datele disponibile, PRAC consideră că este justificată includerea encefalopatiei induse de metronidazol în informațiile referitoare la produs, la punctul „Reacții adverse raportate în asociere cu metronidazolul”.

Prin urmare, ținând cont de datele prezentate în RPAS analizate, PRAC a considerat că modificările informațiilor despre produs pentru medicamentele care conțin subcitrăt de bismut potasic / metronidazol / tetraciclină sunt justificate.

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 subcitrăt de bismut potasic / metronidazol / tetraciclină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active subcitrăt de bismut potasic / metronidazol / tetraciclină rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin subcitrăt de bismut potasic / metronidazol / tetraciclină 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
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost subliniat și îngrosat, iar textul șters a fost tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

...

Reacții adverse raportate în asociere cu metronidazolul și care nu au fost raportate în asociere cu subcitrát de bismut potasic / metronidazol / tetraciclínă

Cazuri foarte rare de encefalopatie, hepatită colestatică și icter au fost raportate în asociere cu metronidazolul.

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost subliniat și îngrosat, iar textul șters a fost tăiat)

Prospectul

- Pct. 4

O reacție adversă gravă, însă foarte rară, este o boală a creierului (encefalopatia). Simptomele variază, însă puteți avea febră, rigiditate a gâtului, durere de cap, sau puteți vedea sau auzi lucruri care nu există. De asemenea, este posibil să aveți probleme în mișcarea bratelor și picioarelor, probleme de vorbire, sau confuzie. Dacă observați aceste reacții adverse, adresati-vă imediat medicului dumneavoastră.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Ianuarie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12 martie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre trikáliumdicitrát bizmutitý / metronidazol / tetracyklín sú vedecké závery nasledovné:

Encefalopatia vyvolaná metronidazolom je známym vedľajším účinkom používania metronidazolu a je opísaná v informáciách o lieku pre metronidazol u rôznych indikácií, vrátane eradikácie *Helikobaktera pylori*. Vzhľadom na závažnosť encefalopatie vyvolanej metronidazolom a na dostupné údaje, PRAC považuje, že zahrnutie encefalopatie vyvolanej metronidazolom v informáciách o lieku, v časti "Nežiaduce reakcie hlásené pri použití metronidazolu", je opodstatnené.

Preto, vzhľadom na údaje uvedené v posudzovaných správach PSUR, PRAC považoval, že zmeny v informáciách o lieku v prípade liekov obsahujúcich trikáliumdicitrát bizmutitý / metronidazol / tetracyklín sú oprávnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre trikáliumdicitrát bizmutitý / metronidazol / tetracyklín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho trikáliumdicitrát bizmutitý / metronidazol / tetracyklín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce trikáliumdicitrát bizmutitý / metronidazol / tetracyklín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

...

Nežiaduce reakcie hlásené pri použití metronidazolu, ktoré však neboli hlásené pri použití trikaliumdicitrátu bizmutitého / metronidazolu / tetracyklínu

Veľmi zriedkavé prípady **encefalopatie**, cholestatickej hepatitídy a žltacky boli hlásené pri používaní metronidazolu.

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4

Závažným, ale veľmi zriedkavým vedľajším účinkom je choroba mozgu (encefalopatia). Má rôzne príznaky, môžete dostať horúčku, stuhnutý krk, bolesť hlavy, a môžete vidieť alebo počuť neexistujúce veci. Tiež môžete mať problémy s pohyblivosťou rúk a nôh, problémy s rečou alebo pociť zmätenosti. Ak spozorujete tieto vedľajšie účinky, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marca 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. mája 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 bizmutov kalijev subcitrat / metronidazol / tetraciklin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Z metronidazolom povzročena encefalopatija je znan neželeni učinek uporabe metronidazola in je opisana v informacijah o zdravilu za metronidazol pri različnih indikacijah, vključno z eradikacijo bakterije *Helicobacter pylori*. Glede na resnost z metronidazolom povzročene encefalopatije in razpoložljivih podatkov odbor PRAC meni, da je utemeljena vključitev z metronidazolom povzročene encefalopatije v poglavje »Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi metronidazola« informacij o zdravilu.

Zato odbor PRAC glede na razpoložljive podatke v pregledanih poročilih o varnosti zdravila (PSUR) meni, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo bizmutov kalijev subcitrat / metronidazol / tetraciklin, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bizmutov kalijev subcitrat / metronidazol / tetraciklin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) bizmutov kalijev subcitrat / metronidazol / tetraciklin 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 bizmutov kalijev subcitrat / metronidazol / tetraciklin, 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 (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8

c. Opis izbranih neželenih učinkov

...

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi metronidazola, ~~vendar ne pri uporabi bizmutovega kalijevega subcitrate / metronidazola / tetraciklina~~

Pri uporabi metronidazola so poročali o zelo redkih primerih encefalopatije, holestatskega hepatitisa in zlatenice.

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4

Resen, vendar zelo redek neželeni učinek je bolezen možganov (encefalopatija). Simptomi se razlikujejo, vendar se lahko pojavijo vročina, otrdelost vratu, glavobol ali prividi in prisluhi. Morda boste imeli tudi težave z uporabo rok in nog, težave pri govoru ali boste zmedeni. Če opazite te neželene učinke, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för vismutsubcitratkalium/metronidazol/tetracyklin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Metronidazolinducerad encefalopati är en känd biverkning av användning av metronidazol och beskrivs i produktinformationen för metronidazol för olika indikationer, inklusive utrotning av *Helicobacter pylori*. Med tanke på svårighetsgraden av metronidazolinducerad encefalopati och tillgängliga data anser PRAC att inklusionen av metronidazolinducerad encefalopati är motiverad i produktinformationen i avsnittet "Biverkningar som har rapporterats med metronidazol".

Med tanke på de data som presenteras i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) ansåg PRAC att förändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller vismutsubcitratkalium/metronidazol/tetracyklin är motiverade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller vismutsubcitratkalium/metronidazol/tetracyklin 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 (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

...

~~Biverkningar som har rapporterats med metronidazol och som inte har rapporterats med vismutsubcitratkalium/metronidazol/tetracyclin~~

Mycket sällsynta fall av encefalopati, kolestatisk hepatit och gulsot har rapporterats med metronidazol.

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

Bipacksedel

- Avsnitt 4

En allvarlig men mycket sällsynt biverkning är en hjärnsjukdom (encefalopati). Symtomen varierar men du kan få feber, nackstelhet, huvudvärk, se eller höra saker som inte är verkliga. Du kan få problem med att använda armar och ben, problem med att tala eller känna dig förvirrad. Kontakta omedelbart läkare om du noterar några av dessa biverkningar.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Januari 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 mars 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2016