



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2016
EMA/587640/2016
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: benzydamine

Procedure no.: PSUSA/00000375/201510



Annex I

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

Scientific conclusions

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

Based on post marketing reports of anaphylaxis and hypersensitivity, a causal relationship between benzydamine containing medicines and these side effects cannot be excluded. As a consequence, the adverse drug reactions “anaphylactic reactions” and “hypersensitivity reactions” should be included with a frequency not known in the product information of oral formulations of benzydamine containing medicinal products, under the SOC “Immune system disorders”.

Additionally, cases of accidental ingestion of large quantities of benzydamine (more than 300 mg) have been reported in the literature. Therefore, information on adverse effects occurring in case of overdose of benzydamine, mainly gastrointestinal and psychiatric, should be implemented in all formulations (except cream for topical use and lozenges).

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing benzydamine, 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 benzydamine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing benzydamine 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 benzydamine are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

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

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

Summary of Product Characteristics (oral formulations)

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC Immune system disorders with a frequency not known:

Anaphylactic reactions

Hypersensitivity reactions

Summary of Product Characteristics (all formulations, except creams for topical use and lozenges)

- Section 4.9

[...]

Intoxication is only expected in case of accidental ingestion of large quantities of benzydamine (> 300 mg)

Symptoms associated with overdose of ingested benzydamine are mainly gastrointestinal symptoms and symptoms of the central nervous system. Most frequent gastrointestinal symptoms are nausea, vomiting, abdominal pain and oesophageal irritation. Symptoms of the central nervous system include dizziness, hallucinations, agitation, anxiety and irritability.

In acute overdose only symptomatic treatment is possible. Patients should be kept under close observation and supportive treatment should be given. Adequate hydration must be maintained.

Package Leaflet (oral formulations)

- Section 4. Possible side effects

Frequency not known:

[...]

Allergic reaction (Hypersensitivity)

Serious allergic reaction (anaphylactic shock), signs of which may include difficulty breathing, chest pain or chest tightness, and/ or feeling dizzy/ faint, severe itching of the skin or raised lumps on the skin, swelling of the face, lips, tongue and /or throat, and which may be potentially life-threatening.

[...]

Package Leaflet (all oral formulations, except for lozenges)

- Section 3: How to take [Product]

[...]

If you use more [Product] than you should

If you take too much or you accidentally swallow large quantities of your medicine, contact immediately your doctor or pharmacist for advice.

Package Leaflet (all vaginal formulations, except in creams for topical use)

- Section 3: How to take [Product]

[...]

If you use more [Product] than you should

If you accidentally swallow some of your medicine, contact immediately your doctor or pharmacist for advice.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	July 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	03 September 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	02 November 2016

Приложение I

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

Научни заключения

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

Въз основа на съобщения от постамаркетинговия период за анафилаксия и свръхчувствителност, не може да се изключи причинно-следствена връзка между лекарствени продукти, съдържащи бензидамин и тези странични ефекти. Вследствие на това нежеланите лекарствени реакции "анафилактични реакции" и "реакции на свръхчувствителност" трябва да се включат в категория „с неизвестна честота“ в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи бензидамин за перорално приложение, в СОК "Нарушения на имунната система".

Освен това в литературата се съобщава за случаи на случайно поглъщане на големи количества бензидамин (повече от 300 mg). Поради това информацията относно нежеланите ефекти, възникващи в случай на предозиране на бензидамин, основно гастроинтестинални и психични, трябва да се добави при всички лекарствени форми (с изключение на крем за локално приложение и таблетки за смучене).

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи бензидамин, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за бензидамин CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи бензидамин, е непроменено с предложените промени в продуктовата 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 бензидамин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

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

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

Кратка характеристика на продукта (перорални форми)

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени към СОК "Нарушения на имунната система" с неизвестна честота:

Анафилактични реакции

Реакции на свръхчувствителност

Кратка характеристика на продукта (всички лекарствени форми, с изключение на крем за локално приложение и таблетки за смучене)

- Точка 4.9

[...]

Интоксикация се очаква само в случай на случайно поглъщане на големи количества бензидамин (> 300 mg).

Симптомите, свързани с предозиране на погълнат бензидамин, са основно гастроинтестинални и симптоми от страна на централната нервна система. Най-честите гастроинтестинални симптоми са гадене, повръщане, коремна болка и езофагеално дразнене. Симптомите от страна на централната нервна система включват замаяване, халюцинации, възбуда, тревожност и раздразнителност.

При остро предозиране е възможно само симптоматично лечение. Пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение и трябва да се провежда поддържащо лечение. Трябва да се поддържа добра хидратация.

Листовка (перорални форми)

- Точка 4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота:

[...]

Алергична реакция (Свръхчувствителност)

Сериозна алергична реакция (анафилактичен шок), чийто признаци може да включват затруднено дишане, болка или стягане в гърдите и/или чувство на замаяност/слабост, силен сърбеж по кожата или надигнат обрив по кожата, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, която могат да бъде потенциално животозастрашаваща.

[...]

Листовка (всички перорални форми, с изключение на таблетки за смучене)

- Точка 3: Как да приемате [продукт]

[...]

Ако сте приели повече от необходимата доза [продукт], трябва да

Ако приемете твърде много или случайно погълнете голямо количество от лекарството, незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Листовка (всички вагинални форми, с изключение на кремове за локално приложение)

- Точка 3: Как да използвате [продукт]

[...]

Ако сте използвали повече от необходимата доза [продукт], трябва да

Ако случайно погълнете известно количество от лекарството, незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	03 септември 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	02 ноември 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) benzydaminu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě zpráv týkajících se výskytu anafylaxe a hypersenzitivity nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi léčivými přípravky obsahujícími benzydamin a těmito nežádoucími účinky. V důsledku toho je třeba zahrnout nežádoucí účinky "anafylaktické reakce" a "hypersenzitivní reakce" společně s frekvencí „není známo“ do informací o přípravku u orálních forem léčivých přípravků obsahujících benzydamin, a to do části SOC "Poruchy imunitního systému".

Kromě toho byly v literatuře popsány případy náhodného požití velkého množství benzydaminu (více než 300 mg). Proto informace o nežádoucích účincích, zejména psychiatrických a gastrointestinálních, ke kterým dochází při předávkování benzydaminem, musí být implementovány do informací o přípravku u všech lékových forem (s výjimkou krémů pro topické použití a pastilek).

Výbor PRAC proto dospěl s přihlédnutím k údajům uvedeným v přezkoumávané zprávě PSUR k závěru, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících benzydamin jsou oprávněné. Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se benzydaminu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku benzydamin je příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navržené 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 benzydaminu 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 informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku (orální podání)

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy imunitního systému je třeba přidat následující nežádoucí účinky s neznámou frekvencí výskytu:

Anafylaktické reakce

Hypersenzitivní reakce

Souhrn údajů o přípravku (všechny formulace, s výjimkou krémů pro topické použití a pastilek)

- Bod 4.9

[...]

Intoxikace se očekává pouze v případě náhodného požití velkého množství benzydaminu (> 300 mg).

Symptomy spojené s předávkováním požitého benzydaminu jsou převážně gastrointestinální příznaky a symptomy centrálního nervového systému. Mezi nejčastější gastrointestinální symptomy patří nauzea, zvracení, bolesti břicha a podráždění jícnu. Symptomy centrálního nervového systému zahrnují závrať, halucinace, agitovanost, úzkost a podrážděnost.

V případě akutního předávkování je možná pouze symptomatická léčba. Pacienti mají být pod pečlivým dohledem a má jim být zajištěna podpůrná léčba. Je třeba udržovat adekvátní hydrataci.

Příbalová informace (orální podání)

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky.

Frekvence: není známo:

[...]

Alergická reakce (přecitlivělost)

Závažná alergická reakce (anafylaktický šok). jejíž známky mohou zahrnovat potíže s dýcháním, bolest nebo tíseň na hrudi a / nebo pocit závratí / pocit na omdlení, intenzivní svědění kůže nebo boule na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a / nebo hrdla, což může být potenciálně život ohrožující.

[...]

Příbalová informace (všechna orální podání, s výjimkou pastilek)

- Bod 3: Jak používat [název přípravku]

[...]

Pokud jste použil(a) více přípravku [název přípravku], než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete příliš velké množství léku, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a požádejte ho o radu.

Příbalová informace (všechny vaginální formulace, s výjimkou krémů pro topické použití)

- Bod 3: Jak používat [název přípravku]

[...]

Pokud jste použil(a) více přípravku [název přípravku], než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete svůj lék, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a požádejte ho o radu.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Červenec 2016 Zasedání CMDh
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. září 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. listopadu 2016

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for benzydamin, blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

På baggrund af marketingsrapporter for anafylaksi og overfølsomhed kan en årsagssammenhæng mellem lægemidler, som indeholder benzydamin, og disse bivirkninger ikke udelukkes. Som følge heraf skal bivirkningerne "anafylaktiske reaktioner" og "hypersensitivitetsreaktioner" inkluderes under organklassen (SOC) "Immunsystemet" med ukendt hyppighed i produktinformationen for orale formuleringer for lægemidler, som indeholder benzydamin.

Desuden er tilfælde af utilsigtet indtagelse af store mængder benzydamin (mere end 300 mg) blevet rapporteret i litteraturen. Derfor bør information om bivirkninger, navnlig gastrointestinale og psykiatriske, i forbindelse med overdosering af benzydamin implementeres for alle formuleringer (undtagen creme til udvortes brug og sugetabletter).

På baggrund af dataene, som er fremlagt i de reviderede PSUR, antog PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler var berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for benzydamin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder benzydamin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende benzydamin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

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

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

Produktresumé (orale formuleringer)

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under organklassen (SOC) "immunsystemet" med ukendt hyppighed:

Anafylaktiske reaktioner

Hypersensitivitetsreaktioner

Produktresumé (alle formuleringer med undtagelse af cremer til udvortes brug og sugetabletter)

- Pkt. 4.9

[...]

Forgiftning kan kun forventes i tilfælde af utilsigtet indtagelse af store mængder af benzydamin (> 300 mg)

Symptomer forbundet med en indtaget overdosis af benzydamin er primært gastrointestinale symptomer og symptomer i centralnervesystemet. De hyppigste gastrointestinale symptomer er kvalme, opkastning, abdominalsmerter og irritation i spiserøret. Symptomer i centralnervesystemet omfatter svimmelhed, hallucinationer, agitation, angst og irritabilitet.

Kun symptomatisk behandling er mulig i akut overdosering. Patienter bør holdes under tæt observation og støttende behandling skal gives. Tilstrækkelig væskebalance bør opretholdes.

Indlægsseddel (orale formuleringer)

- Pkt 4. Mulige bivirkninger

Hyppighed ikke kendt:

[...]

Allergisk reaktion (overfølsomhed)

Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Tegnene på en sådan reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, smerter i/trykken for brystet og/eller svimmelhed/følelse af at være ved at besvime, voldsom kløe i huden eller hævede områder på huden, læberne, tungen og/eller i svælget, hvilket kan være potentielt livstruende.

[...]

Indlægsseddel (alle orale formuleringer med undtagelse af sugetabletter)

- Pkt 3: Sådan tages [produkt]

[...]

Hvis du bruger mere [produkt], end du bør

Hvis du tager for meget, eller du ved et uheld kommer til at sluge store mængder af din medicin, skal du omgående kontakte din læge eller spørge apoteket til råds.

Indlægsseddel (alle vaginale formuleringer med undtagelse af cremer til udvortes brug)

- Pkt 3: Sådan tages [produkt]

[...]

Hvis du bruger mere [produkt], end du bør

Hvis du ved et uheld kommer til at sluge noget af din medicin, skal du omgående kontakte din læge eller spørge apoteket til råds.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh-indstilling:	CMDh-møde juli 2016
Indsendelse til kompetente nationale myndigheder af oversættelserne af bilagene til positionen:	3. september 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	2. november 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Benzydamin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Basierend auf den Post-Marketing Berichten über Anaphylaxie und Überempfindlichkeitsreaktionen kann ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen Nebenwirkungen und Benzydamin-haltigen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden. Als Folge dessen sollten die Nebenwirkungen „anaphylaktische Reaktionen“ und „Überempfindlichkeitsreaktionen“ mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ in die Produktinformation für orale Darreichungsformen von Benzydamin-haltigen Arzneimitteln unter der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Immunsystems“ hinzugefügt werden.

Darüber hinaus wurde in der Literatur von Fällen einer unbeabsichtigten Einnahme hoher Dosen Benzydamin (über 300 mg) berichtet. Daher sollten Informationen über Nebenwirkungen bei einer Überdosierung mit Benzydamin, vor allem Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und psychiatrische Symptome, bei allen Darreichungsformen (ausgenommen Cremes zur lokalen Anwendung und Lutschtabletten) hinzugefügt werden.

Angesichts der vorgelegten Daten in den überarbeiteten PSURs ist der PRAC folglich der Auffassung, dass die Änderungen der Gebrauchsinformation für Benzydamin-haltige Arzneimittel gerechtfertigt sind.

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 Benzydamin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Benzydamin-haltigen Arzneimitteln, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

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

Anhang II

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

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (für orale Darreichungsformen)

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Angabe „Häufigkeit nicht bekannt“ hinzugefügt werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (für alle Darreichungsformen, ausgenommen Cremes zur lokalen Anwendung und Lutschtabletten)

- Abschnitt 4.9

[...]

Eine Intoxikation ist nur bei unbeabsichtigter Einnahme großer Mengen von Benzydamin (> 300 mg) zu erwarten.

Die Symptome einer Überdosierung durch die Einnahme von Benzydamin betreffen vorwiegend den Magen-Darm-Trakt und das zentrale Nervensystem. Die häufigsten Magen-Darm-Beschwerden sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Speiseröhrenreizung. Die Symptome des zentralen Nervensystems schließen Schwindel, Halluzinationen, Unruhe, Angst und Reizbarkeit ein.

Bei einer akuten Überdosierung ist nur eine symptomatische Behandlung möglich. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden und eine unterstützende Behandlung erhalten. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist sicherzustellen.

Packungsbeilage (für orale Darreichungsformen)

- Abschnitt 4. Mögliche Nebenwirkungen

Häufigkeit nicht bekannt:

[...]

Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)

Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (anaphylaktischer Schock), können umfassen Atemnot (Schwierigkeiten beim Atmen), Brustschmerz, Brustenge, Schwindel, Schwächegefühl, starker Juckreiz der Haut, tastbare Knoten auf der Haut, Schwellung des Gesichtes, der Lippen, der Zunge und/oder der Kehle und potenziell lebensbedrohlich sein.

[...]

Packungsbeilage (für alle oralen Darreichungsformen, ausgenommen Lutschtabletten)

- Abschnitt 3: Wie ist [Name des Arzneimittels] einzunehmen?

[...]

Wenn Sie eine größere Menge von [Arzneimittel] eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine übermäßige Menge des Arzneimittels eingenommen haben oder versehentlich große Mengen des Arzneimittels verschluckt haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker.

Packungsbeilage (für vaginale Darreichungsformen, ausgenommen Cremes zur lokalen Anwendung)

- Abschnitt 3: Wie ist [Name des Arzneimittels] einzunehmen?

[...]

Wenn Sie eine größere Menge von [Arzneimittel] angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich etwas Arzneimittel verschluckt haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03.09.2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02.11.2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη βενζυδαμίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση τις εκθέσεις για αναφυλαξία και υπερευαισθησία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιολογική σχέση μεταξύ των φαρμάκων που περιέχουν βενζυδαμίνη και αυτών των παρενεργειών. Κατά συνέπεια, οι ανεπιθύμητες ενέργειες “αναφυλακτικές αντιδράσεις” και “αντιδράσεις υπερευαισθησίας”, θα πρέπει να συμπεριληφθούν με μη γνωστή συχνότητα στις πληροφορίες προϊόντος των στοματολογικών σκευασμάτων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζυδαμίνη, στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (System Organ Class - SOC) “Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος”.

Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιστατικά τυχαίας κατάποσης μεγάλης ποσότητας βενζυδαμίνης (περισσότερο από 300 mg). Συνεπώς, οι πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν σε περίπτωση υπερδοσολογίας βενζυδαμίνης, κυρίως γαστρεντερικές και ψυχιατρικές, θα πρέπει να εφαρμοστούν σε όλα τα σκευάσματα (εκτός από την κρέμα για τοπική χρήση και τις παστίλιες).

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ (PSURs), η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θεώρησε ότι δικαιολογούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζυδαμίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη βενζυδαμίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζυδαμίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενζυδαμίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

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

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (στοματολογικά σκευάσματα)

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (System Organ Class - SOC) "Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος" με μη γνωστή συχνότητα:

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (όλα τα σκευάσματα, εκτός από κρέμες για τοπική χρήση και παστίλιες)

- Παράγραφος 4.9

[...]

Η δηλητηρίαση είναι αναμενόμενη μόνο σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης μεγάλης ποσότητας βενζυδαμίνης (> 300 mg)

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία λόγω κατάποσης βενζυδαμίνης είναι κυρίως γαστρεντερικά συμπτώματα και συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα συχνότερα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι ναυτία, εμετός, κοιλιακός πόνος και ερεθισμός του οισοφάγου. Τα συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν ζάλη, παραισθήσεις, διέγερση, άγχος και ευερεθιστότητα.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας είναι δυνατή μόνο η συμπτωματική θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμείνουν υπό στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική αγωγή. Πρέπει να διατηρηθεί η κατάλληλη ενυδάτωση.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (στοματολογικά σκευάσματα)

- Παράγραφος 4. Πιθανές παρενέργειες

Μη γνωστή συχνότητα:

[...]

Αλλεργική αντίδραση (Υπερευαισθησία)

Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτικό σοκ), ενδείξεις της οποίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό πόνο ή σφίξιμο στο στήθος και/ή αίσθημα ζάλης/λιποθυμίας, σοβαρό κνησμό στο δέρμα ή εμφάνιση εξανθημάτων στο δέρμα, εξοίδηση του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και /ή του λαιμού και που ενδέχεται να είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή.

[...]

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (όλα τα στοματολογικά σκευάσματα, εκτός από τις παστίλιες)

- Παράγραφος 3: Πως να πάρετε το [Προϊόν]

[...]

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση X από την κανονική

Αν πάρετε μία υπερβολική ποσότητα ή καταπιείτε τυχαία μεγάλη ποσότητα του φαρμάκου σας, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για να σας συμβουλευθεί.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (όλα τα κολπικά σκευάσματα, εκτός από τις κρέμες για τοπική χρήση)

- Παράγραφος 3: Πως να πάρετε το [Προϊόν]

[...]

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση X από την κανονική

Αν καταπιείτε τυχαία μέρος του φαρμάκου σας, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για να σας συμβουλευθεί.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούλιο 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Σεπτεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Νοεμβρίου 2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

De acuerdo con las notificaciones posteriores a la comercialización relativas a anafilaxia e hipersensibilidad, no se puede excluir una relación causal entre los medicamentos que contienen bencidamina y dichas reacciones adversas. En consecuencia, las reacciones adversas al medicamento «reacciones anafilácticas» y «reacciones de hipersensibilidad» deben ser incluidas con frecuencia no conocida en la información sobre el medicamento de las formulaciones orales de los medicamentos que contienen bencidamina, bajo el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) «Trastornos del sistema inmunológico».

Además, en la literatura médica se han notificado casos de ingestión accidental de cantidades elevadas de bencidamina (más de 300 mg), de manera que la información relativa a las reacciones adversas, principalmente de tipo gastrointestinal y psiquiátrico, que se producen en caso de sobredosis de bencidamina debe ser incluida en todas las formulaciones (excepto en las cremas para uso tópico y en las pastillas).

Por tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) considera que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen bencidamina están justificados.

El Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado-humano (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 bencidamina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) bencidamina 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 bencidamina 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 Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (formulación para uso oral)

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas bajo el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) de «Trastornos del sistema inmunológico» con «frecuencia no conocida»:

Reacciones anafilácticas

Reacciones de hipersensibilidad

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (todas las formulaciones, excepto las cremas para uso tópico y las pastillas)

- Sección 4.9

[...]

La intoxicación solo está contemplada en caso de ingestión accidental de grandes cantidades de bencidamina (> 300 mg).

Los síntomas asociados a sobredosis por ingestión de bencidamina son principalmente síntomas gastrointestinales y síntomas del sistema nervioso central. Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal e irritación esofágica. Entre los síntomas del sistema nervioso central se incluyen mareo, alucinaciones, agitación, ansiedad e irritabilidad.

En la sobredosis aguda solo es posible el tratamiento sintomático. Mantener a los pacientes bajo estrecha supervisión, proporcionándoles tratamiento complementario y manteniendo una hidratación suficiente.

Prospecto (formulaciones para uso oral)

- Sección 4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida:

[...]

Reacción alérgica (hipersensibilidad)

Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, y que pueden ser potencialmente fatales.

[...]

Prospecto (todas las formulaciones para uso oral, excepto las pastillas)

- Sección 3: Cómo tomar [Producto]

[...]

Si usa más [Producto] del que debe

En caso de sobredosis o de ingestión accidental de grandes cantidades de medicamento, consulte inmediatamente con su médico o farmacéutico para que le aconseje.

Prospecto (todas las formulaciones para uso vaginal, excepto en cremas para uso tópico)

- Sección 3: Cómo tomar [Producto]

[...]

Si usa más [Producto] del que debe

Si ingiere accidentalmente algo de su medicamento, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico para que le aconseje.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	reunión del CMDh de julio de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03/09/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02/11/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Turuletulekujärgsetele anafülaksia ja ülitundlikkuse teadetele tuginedes pole võimalik välistada põhjuslikku seost bensüдамиini sisaldavate ravimite ja nimetatud kõrvaltoimete vahel. Sellest tingituna tuleb teadmata esinemissagedusega ravimi kõrvaltoimed „anafülaktilised reaktsioonid“ ja „ülitundlikkusreaktsioonid“ lisada bensüдамиini sisaldavate ravimite suukaudsete ravimvormide ravimiteabesse organsüsteemi klassi „Immuunsüsteemi häired“.

Lisaks sellele on kirjanduses teatatud suurte bensüдамиini koguste (rohkem kui 300 mg) eksikombel allaneelamise juhtumitest. Seetõttu tuleb info bensüдамиini üledoosi korral esinevate peamiselt seedetraktiga seotud ja psühhiaatriliste kõrvaltoimete kohta viia sisse kõigile ravimvormidele (välja arvatud kreem paikseks kasutamiseks ja losengid).

Seetõttu peab ravimiohutuse riskihindamise komitee kõnealustes perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmete põhjal vajalikuks teha bensüдамиini sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bensüдамиini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et bensüдамиini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele bensüдамиini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

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

Ravimi omaduste kokkuvõte (suukaudsed ravimvormid)

- Lõik 4.8

Immuunsüsteemi häirete organsüsteemi klassi tuleb lisada järgmised teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

Anafülaktilised reaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ravimi omaduste kokkuvõte (kõik ravimvormid, välja arvatud kreemid paikseks kasutamiseks ja losengid)

- Lõik 4.9

[...]

Mürgistust võib eeldada ainult suurte bensüdamiini koguste (> 300 mg) eksikombel allaneelamise korral.

Allaneelatud bensüdamiini üledoosiga seotud sümptomiteks on peamiselt seedetrakti sümptomid ja kesknärvisüsteemi sümptomid. Kõige sagedasemateks seedetrakti sümptomiteks on iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja söögitoru ärritus. Kesknärvisüsteemi sümptomite hulka kuuluvad pearinglus, hallutsinatsioonid, erutus seisund, ärevus ja ärrituvus.

Akuutse üledoosi puhul on võimalik ainult sümptomaatiline ravi. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida ja teha neile toetavat ravi. Tuleb tagada nende piisav hüdratsioon.

Pakendi infoleht (suukaudsed ravimvormid)

- Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Esinemissagedus teadmata:

[...]

Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)

Tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk), mille nähtudeks võivad olla hingamisraskus, valu rinnus või pigistus rinnus ja/või pearinglus/minestustunne, tugev nahasügelus või kõrgeenenud muhud nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu turse, ning mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik.

[...]

Pakendi infoleht (kõik suukaudsed ravimvormid, välja arvatud losengid)

- Lõik 3: Kuidas võtta [ravimit]

[...]

Kui te tarvitate [ravimit] rohkem kui peaksite

Kui te võtsite oma ravimit liiga palju või neelasite eksikombel alla suure ravimikoguse, siis võtke nõuande saamiseks viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga.

Pakendi infoleht (kõik tupekaudsed ravimvormid, välja arvatud paikseks kasutamiseks mõeldud kreemides)

- Lõik 3: Kuidas võtta [ravimit]

[...]

Kui te tarvitate [ravimit] rohkem kui peaksite

Kui te neelasite eksikombel oma ravimit alla, siis võtke nõu pidamiseks viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha kohaldamine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek juuli 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	03. september 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02. november 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) arviointiraportin määräaikaisesta turvallisuuskatselmuksesta (PSUR) bentsydamiinille, tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Anafylaktiaa ja yliherkkyyttä koskevien jälkimarkkinaraporttien perusteella syy-yhteyttä bentsydamiinia sisältävien lääkkeiden ja näiden sivuoireiden välillä ei voida poissulkea. Tämän vuoksi lääkkeen haittavaikutukset "anafylaktiset reaktiot" ja "yliherkkyysoireet" pitää lisätä tuntemattomalla yleisyydellä bentsydamiinia sisältävien oraalisten lääkevalmisteiden tuotetietoihin, kohtaan elinluokka "Immuunijärjestelmän häiriöt".

Lisäksi kirjallisuudessa on raportoitu tapauksista, joissa bentsydamiinia on nielty suuria määriä (yli 300 mg). Tämän vuoksi bentsydamiinin yliannostukseen liittyvien haittavaikutusten, pääasiassa gastrointestinaalisten ja psykiatristen, tiedot tulee liittää kaikkiin valmisteisiin (lukuun ottamatta ulkoisesti käytettäviä voiteita ja pastilleja).

Tästä syystä, tarkastettujen turvallisuuskatselmusten valossa, PRAC katsoi, että bentsydamiinia sisältävien lääketuotteiden tuotetietoihin on perustellusti tehtävä muutoksia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Bentsydamiinia koskevien tieteellisten johtopäätösten nojalla CMDh on sitä mieltä, että bentsydamiinia 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 bentsydamiinia sisältäviä lääkevalmisteita, tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto (oraalivalmisteet)

- Osio 4.8

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä kohtaan elinluokka Immuunijärjestelmän häiriöt, yleisyys tuntematon:

Anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyysoireet

Valmisteyhteenveto (kaikki valmisteet, lukuun ottamatta ulkoisesti käytettäviä voiteita ja pastilleja)

- Osio 4.9

[...]

Myrkytys on odotettavissa vain, jos bentsydamiinia niellään tahattomasti suuria määriä (>300 mg).

Bentsydamiinin nielemiseen liittyvät yliannostuksen oireet ovat pääasiassa gastrointestinaalisia ja keskushermoston oireita. Tavallisimmat gastrointestinaaliset oireet ovat pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ruokatorven ärsytys. Keskushermoston oireisiin kuuluu huimaus, hallusinaatiot, kiihtymys, ahdistus ja ärtyisyys.

Akuutin yliannostuksen tapauksessa vain oireenmukainen hoito on mahdollista. Potilas on pidettävä lähitarkkailussa ja on ryhdyttävä tukihoitotoimenpiteisiin. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

Pakkausseloste (oraalivalmisteet)

- Osio 4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Yleisyyttä ei tunneta:

[...]

Allerginen reaktio (Yliherkkyys)

Vakava- –allerginen reaktio (anafylaktinen sokki), jonka oireita saattavat olla hengitysvaikeudet, rintakipu tai puristuksen tunne rinnassa ja/tai huimauksen/heikotuksen tunne, voimakas ihon kutina tai ihosta koholla olevat paukamat, kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen; saattaa mahdollisesti olla hengenvaarallinen. -

[...]

Pakkausseloste (kaikki oraalivalmisteet, lukuun ottamatta pastilleja)

- Osio 3: Tuotteen [tuote] ottotapa

[...]

Jos käytät enemmän [Product] kuin sinun pitäisi

Jos otat liikaa lääkettä tai nielet sitä vahingossa suuria määriä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai farmaseuttiin ja pyydä ohjeita.

Pakkausseloste (kaikki emättimen valmisteet, lukun ottamatta ulkoiseen käyttöön tarkoitettuja voiteita)

- Osio 3: Tuotteen [tuote] ottotapa

[...]

Jos käytät enemmän [Product] kuin sinun pitäisi

Jos nielet vahingossa lääkettä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai farmaseuttiin ja pyydä ohjeita.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Heinäkuu 2016 CMDh-kokous
Lausunnon käännettyjen liitteiden välittäminen kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle:	3. syyskuuta 2016
Lausunnon toimeenpano jäsenmaiden toimesta (alistuvat markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan muutoksille)	2. marraskuuta 2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

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

Sur la base des rapports post-commercialisation relatifs à l'anaphylaxie et l'hypersensibilité, un lien de causalité entre les médicaments contenant de la benzydamine et ces effets secondaires ne peut être exclu. Par conséquent, les réactions indésirables au médicament que sont les « réactions anaphylactiques » et les « réactions d'hypersensibilité » doivent être incluses, avec une fréquence inconnue, dans les informations sur le produit des formulations orales des médicaments contenant de la benzydamine, dans la classe de systèmes d'organes (SOC) « Affections du système immunitaire ».

En outre, des cas d'ingestion accidentelle d'importantes quantités de benzydamine (plus de 300 mg) ont été rapportés dans la littérature. Par conséquent, des informations sur les effets indésirables survenant en cas de surdosage de benzydamine, notamment les effets de nature gastro-intestinale et psychiatrique, doivent figurer dans toutes les formulations (à l'exception de la crème à usage topique et des pastilles).

Compte tenu des données présentées dans les PSUR révisés, le PRAC a considéré que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant de la benzydamine 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 à la benzydamine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la benzydamine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

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

Annexe II

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

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

Résumé des caractéristiques du produit (formulations orales)

- Rubrique 4.8

Les réactions indésirables suivantes doivent être incluses, avec une fréquence inconnue, dans la classe de systèmes d'organes (SOC) « Affections du système immunitaire » :

Réactions anaphylactiques

Réactions d'hypersensibilité

Résumé des caractéristiques du produit (toutes les formulations à l'exception des crèmes à usage topique et des pastilles)

- Rubrique 4.9

[...]

Une intoxication ne devrait survenir qu'en cas d'ingestion accidentelle de quantités importantes de benzydamine (> 300 mg).

Les symptômes associés à un surdosage résultant de l'ingestion de benzydamine sont majoritairement des symptômes de nature gastro-intestinale et des symptômes associés au système nerveux central. Les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et l'irritation œsophagienne. Les symptômes associés au système nerveux central comprennent des vertiges, des hallucinations, de l'agitation, de l'anxiété et de l'irritabilité.

En cas de surdosage aigu, seul un traitement symptomatique est envisageable. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et un traitement de soutien doit être administré. Une hydratation suffisante devra être maintenue.

Notice (formulations orales)

- Rubrique 4. Effets indésirables éventuels

Fréquence inconnue :

[...]

Réaction allergique (hypersensibilité)

Signes d'une réaction allergique grave (choc anaphylactique) pouvant inclure difficulté à respirer, douleur dans la poitrine ou oppression dans la poitrine, et/ou sensation de vertige/évanouissement, démangeaisons sévères de la peau ou bulles sur la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, pouvant engager le pronostic vital.

[...]

Notice (toutes les formulations orales à l'exception des pastilles)

- Rubrique 3 : Comment prendre le [Produit] ?

[...]

Si vous avez pris plus de [Produit] que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de votre médicament ou si vous en avez accidentellement avalé de grandes quantités, demandez immédiatement conseil à votre médecin ou pharmacien.

Notice (toutes les formulations vaginales à l'exception des crèmes à usage topique)

- Rubrique 3 : Comment prendre le [Produit] ?

[...]

Si vous avez pris plus de [Produit] que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement avalé votre médicament, demandez immédiatement conseil à votre médecin ou pharmacien.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juillet 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	3 septembre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	2 novembre 2016

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za benzidamin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju izvješća o anafilaksiji i preosjetljivosti prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, ne može se isključiti uzročna veza između lijekova koji sadrže benzidamin i ovih nuspojava. Stoga se nuspojave "anafilaktičke reakcije" i "reakcije preosjetljivosti" trebaju dodati u informacije o lijeku oralnih formulacija lijekova koji sadrže benzidamin kao reakcije koje se javljaju s nepoznatom učestalošću, unutar klasifikacije organskih sustava pod "Poremećaji imunološkog sustava".

Nadalje, slučajevi nehotičnog gutanja velike količine benzidamina (preko 300 mg) zabilježeni su u literaturi. Stoga se informacije o nuspojavama koje se javljaju u slučaju predoziranja benzidaminom, uglavnom gastrointestinalne i psihijatrijske prirode, trebaju implementirati kod svih formulacija (osim krema za topikalnu primjenu i pastila).

Stoga, s obzirom na podatke predstavljene u pregledanim periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSUR), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže benzidamin 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 benzidamin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže benzidamin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

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

Prilog II.

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

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

Sažetak opisa svojstava lijeka (oralne formulacije)

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod Poremećaji imunološkog sustava s nepoznatom učestalošću:

Anafilaktičke reakcije

Reakcije preosjetljivosti

Sažetak opisa svojstva lijeka (sve formulacije, izuzev krema za topikalnu primjenu i pastila)

- Dio 4.9

[...]

Očekuje se da će do trovanja doći samo u slučaju nehotičnog gutanja velike količine benzidamina (>300 mg).

Simptomi povezani s predoziranjem progutanog benzidamina uglavnom su gastrointestinalni simptomi i simptomi središnjeg živčanog sustava. Najčešći gastrointestinalni simptomi su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu i ezofagealni nadražaj. Simptomi središnjeg živčanog sustava su omaglica, halucinacije, agitacija, anksioznost i razdražljivost.

U slučaju akutnog predoziranja, moguće je samo simptomatsko liječenje. Bolesnike je potrebno pomno pratiti, te primijeniti suportivno liječenje. Mora se održati odgovarajuća hidratacija.

Uputa o lijeku (oralne formulacije)

- Dio 4. Moguće nuspojave

Učestalost nepoznata:

[...]

Alergijska reakcija (preosjetljivost)

Ozbiljna alergijska reakcija (anafilaktički šok), čiji znakovi mogu uključivati otežano disanje, bol ili stezanje u prsištu, i/ili osjećaj omaglice/nesvjestice, težak svrbež kože ili uzdignute kvržice na koži, oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, koji bi mogli biti životno ugrožavajući.

[...]

Uputa o lijeku (sve oralne formulacije, izuzev pastila)

- Dio 3: Kako uzimati [Lijek]

[...]

Ako uzmete više [Lijek] nego što ste trebali

Ako uzmete previše ili nehotice progutate velike količine lijeka, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet.

Uputa o lijeku (sve vaginalne formulacije, izuzev krema za topikalnu primjenu)

- Dio 3: Kako uzimati [Lijek]

[...]

Ako primijenite više [Lijek] nego što ste trebali

Ako nehotice progutate nešto lijeka, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u srpnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	03. rujna 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	02. studenoga 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a benzidaminra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az anafilaxiára és a túlérzékenységre vonatkozó forgalombahozatal utáni jelentések alapján a benzidamin hatóanyagtartalmú gyógyszerek valamint ezen mellékhatások között az oksági kapcsolat nem zárható ki. Következésképpen a benzidamin hatóanyagtartalmú orális gyógyszerkészítmények termék tájékoztatóinak nemkívánatos reakcióként "nem ismert gyakoriságú" megjelöléssel tartalmaznia kell "anafilaxiás reakciókat" valamint a "túlérzékenységi reakciókat" a szervrendszerek között az "immunrendszeri betegségei" kategóriában.

Ezen túlmenően az irodalom nagy mennyiségű (300 mg feletti) benzidamin véletlenszerű bevitelének eseteiről is beszámol. Ezért a benzidamin túladagolásának eseteiben előforduló káros, főként emésztőszervi és pszichiátriai hatásokról szóló tájékoztatást minden készítménynél be kell vezetni (a helyileg alkalmazott krémek vagy a szopogató tabletták kivételével).

Ezért az értékelt időszakos gyógyszer-biztonságossági jelentésekben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy látta, hogy indokolt a benzidamin hatóanyag tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak módosítása.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A benzidaminnal kapcsolatos tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a terméktájékoztató javasolt módosításai nem változtatják meg a benzidamin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat viszonyát.

A CMDh állásfoglalása szerint az e PSUR-értékelés tárgykörébe tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Azon benzidamin-tartalmú gyógyszerek esetében, amelyek az EU-ban a közelmúltban kaptak forgalombahozatali engedélyt vagy a jövőben engedélyezési eljárás alá kerülnek, a CMDh a forgalombahozatali engedély megfelelő módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

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

Alkalmazási előírás(orális készítmények)

- 4.8 pont

Az alábbi nemkívánatos reakciókat kell hozzá adni az "immunrendszer betegségei" elnevezésű szervrendszer kategóriájához, „nem ismert gyakoriságú” megjelöléssel:

Anafilaxiás reakciók

Túlérzékenységi reakciók

Alkalmazási előírás (az összes készítményre, a helyileg alkalmazandó krémek és szopogató tabletták kivételével)

- 4.9 pont

[.....]

Mérgezés csak a nagy mennyiségű (> 300 mg) benzidamin véletlenszerű bevitelének esetében várható.

A bevett benzidamin túladagolásával kapcsolatos tünetek főleg emésztőszervi, illetve központ idegrendszeri tünetek. A leggyakoribb emésztőszervi tünetek a hányinger, hányás, hastáji fájdalom és a nyelőcső irritáció. A központi idegrendszeri tünetek kiterjednek a szédelésre, hallucinációkra, izgatottságra, szorongásra, és ingerlékenységre.

Heveny túladagolásnál csak tüneti kezelés lehetséges. A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani és szupportív kezelést kell biztosítani. A megfelelő hidrálttságot fenn kell tartani.

Betegtájékoztató (orális készítmények)

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

Gyakoriságuk nem ismert:

[.....]

Allergiás reakció (Túlérzékenység)

Súlyos, potenciálisan életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás sokk), melynek jele lehet többek között a nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés, és/vagy szédülés/ájulás, súlyos bőrviszketés, vagy kiemelkedő bőrhólyagok, az arc, ajkak, nyelv és/vagy torok duzzanata.

[.....]

Betegtájékoztató (az összes orális készítményre a szopogató tabletták kivételével)

- 3. pont Hogyan kell szedni az [Product]-et?

[.....]

Ha az előírtnál több [Product]-et vett be

Amennyiben a gyógyszeréből túl sokat vesz be vagy véletlenül nagy mennyiséget nyelt le, tanácsért azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Betegtájékoztató (az összes hüvelyi készítményre a helyileg alkalmazandó krémek kivételével)

- 3. pont Hogyan kell szedni az [Product]-et?

[.....]

Ha az előírtnál több [Product]-et vett be

Amennyiben a gyógyszerét véletlenül lenyeli, tanácsért azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. júniusi CMDh-ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti hatóságokhoz:	2016. szeptember 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. november 2.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

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

Á grundvelli tilkynninga eftir markaðssetningu um bráðaofnæmi og ofnæmi er ekki hægt að útiloka orsakasamhengi milli lyfja sem innihalda benzýdamín og þessara aukaverkana. Því skulu lyfjaupplýsingar lyfjaforma til inntöku fyrir lyf sem innihalda benzýdamín greina frá aukaverkunum „bráðaofnæmisviðbrögðum“ og „ofnæmisviðbrögðum“ með tíðni sem ekki er þekkt, undir líffæraflokknum „ónæmiskerfi“.

Í birtum upplýsingum um rannsóknir hefur auk þess verið greint frá tilfellum þar sem óvart var tekið inn mikið magn af benzýdamíni (meira en 300 mg). Því skal greina frá aukaverkunum ofskömmtnar á benzýdamíni í lyfjaupplýsingum, aðallega aukaverkunum frá meltingarfærum og geðrænum aukaverkunum, fyrir öll lyfjaform (að undanskildum munnsgostöflum og kremi til staðbundinnar notkunar).

Þar af leiðandi, og í ljósi þeirra gagna sem fram koma í yfirlitum PSUR-öryggisskýrslum, áleit PRAC að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda benzýdamín hafi átt rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir benzýdamín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjunum, sem innihalda benzýdamín, 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 benzýdamín 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 lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs (lyfjaform til inntöku)

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir líffæraflokknum „ónæmiskerfi“ með tíðni ekki þekkt:

Bráðaofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð

Samantekt á eiginleikum lyfs (öllum lyfjaform nema krem til staðbundinnar notkunar og munnsogstöflur)

- Kafli 4.9

[...]

Aðeins er búist við eitrun ef óvart er tekið inn mikið magn af benzýdamíni (> 300 mg).

Einkenni sem tengjast ofskammti benzýdamíns sem tekið er inn eru aðallega einkenni frá meltingarfærum og einkenni frá miðtaugakerfi. Algengustu einkenni frá meltingarfærum eru ógleði, uppköst, kviðverkir og erting í vélinda. Á meðal einkenna frá miðtaugakerfi eru sundl, ofskynjanir, órói, kvíði og skapstyggð.

Við bráða ofskömmun er aðeins möguleg að veita meðferð í samræmi við einkenni. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum og veita stuðningsmeðferð. Tryggja skal nægilega vökvainntöku.

Fylgiseðill (lyfjaform til inntöku)

- Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt:

[...]

Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost), en á meðal einkenna þeirra geta verið öndunarerfiðleikar, brjóstverkir eða þynsli fyrir brjósti og / eða sundl / yfirliðstilfinning, mikill kláði í húð eða hnúðar í húð, bólga í andliti, vörum, tungu og / eða hálsi, og geta viðbrögðin hugsanlega verið lífshættuleg.

[...]

Fylgiseðill (öllum lyfjaform til inntöku nema munnsogstöflur)

- Kafli 3: Hvernig nota á [lyfið]

[...]

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of stóran skammt eða gleypir óvart mikið magn af lyfinu skal strax leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fylgiseðill (öll lyfjaform í leggöng nema krem til staðbundinnar notkunar)

- Kaffli 3: Hvernig nota á [lyfið]

[...]

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú gleypir óvart eitthvað af lyfinu skal strax leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu ániðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í júlí 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. september 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. nóvember 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per benzydamine, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In base alle segnalazioni post-commercializzazione di anafilassi e ipersensibilità, non è possibile escludere una relazione causale tra i medicinali contenenti benzydamine e tali effetti indesiderati. Pertanto, le reazioni avverse “reazioni anafilattiche” e “reazioni di ipersensibilità” devono essere inserite con “frequenza non nota” nelle informazioni del prodotto medicinale relative alle formulazioni orali contenenti benzydamine, all'interno della Classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) “Disturbi del sistema immunitario”.

Inoltre, in letteratura sono stati riportati casi di ingestione accidentale di quantità elevate di benzydamine (oltre 300 mg). Pertanto, le informazioni relative agli eventi avversi che si manifestano in caso di sovradosaggio di benzydamine, principalmente di natura gastrointestinale e psichiatrica, devono essere implementate in tutte le formulazioni (ad eccezione della crema per uso topico e delle pastiglie).

Pertanto, in base ai dati presentati negli PSUR sottoposti a revisione, il PRAC ritiene che le modifiche alle informazioni dei prodotti medicinali contenenti benzydamine sono giustificate.

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

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

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione singola dello PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti benzydamine, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale dei prodotti medicinali
autorizzati a livello nazionale**

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (formulazioni orali)

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte all'interno della SOC "Disturbi del sistema immunitario" con l'indicazione di frequenza "non nota":

Reazioni anafilattiche

Reazioni di ipersensibilità

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (tutte le formulazioni, ad eccezione delle creme per uso topico e delle pastiglie)

- Paragrafo 4.9

[...]

L'intossicazione è attesa solo in caso di ingestione accidentale di elevate quantità di benzidamina (>300 mg).

I sintomi associati al sovradosaggio da ingestione di benzidamina sono principalmente di natura gastrointestinale ed a carico del sistema nervoso centrale. I sintomi gastroenterici più frequenti sono nausea, vomito, dolore addominale e irritazione esofagea. I sintomi a carico del sistema nervoso centrale includono capogiro, allucinazioni, agitazione, ansia e irritabilità.

In caso di sovradosaggio acuto, è possibile effettuare solo un trattamento sintomatico. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, e devono ricevere un trattamento di supporto. Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Foglio illustrativo (formulazioni orali)

- ☐ Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota:

[...]

Reazione allergica (ipersensibilità)

Grave reazione allergica (shock anafilattico), i cui segni possono comprendere difficoltà respiratoria, dolore toracico o costrizione toracica, e/o sensazione di capogiro/debolezza, forte prurito della pelle o comparsa di rigonfiamenti sulla pelle, tumefazione del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola, che possono mettere potenzialmente il paziente in pericolo di vita.

[...]

Foglio illustrativo (tutte le formulazioni orali, ad eccezione delle pastiglie)

- ☐ Paragrafo 3: Come prendere [Prodotto]

[...]

Se usa più [Prodotto] di quanto deve

Se assume una quantità eccessiva di medicinale o ne ingerisce accidentalmente quantità elevate, consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Foglio illustrativo (tutte le formulazioni vaginali, ad eccezione delle creme per uso topico)

☐ Paragrafo 3: Come prendere [Prodotto]

[...]

Se usa più [Prodotto] di quanto deve

Se ingerisce accidentalmente il medicinale, consulti immediatamente il suo medico o il farmacista.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di luglio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/09/2016
Attuazione del parere da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/11/2016

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto benzidamino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis pranešimais apie anafilaksines ir padidėjusio jautrumo reakcijas po vaisto registracijos, negalima atmesti priežastinio ryšio tarp vaistų, kurių sudėtyje yra benzidamino, ir minėtų šalutinių poveikių. Todėl nepageidaujami poveikiai „anafilaksinės reakcijos“ ir „padidėjusio jautrumo reakcijos“ turėtų būti nurodytos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benzidamino, geriamųjų formų informacinių dokumentų organų sistemų klasėje (ang. SOC) „Imuninės sistemos sutrikimai“, kurių dažnis nežinomas.

Be to, literatūroje minimi didelių benzidamino dozių (virš 300 mg) atsitiktinio nurijimo atvejai. Todėl informacija apie benzidamino perdozavimo sukeltus šalutinius poveikius, dažniausiai skrandžio ir žarnyno bei psichiatrinius simptomus, turi būti nurodyta visoms farmacinėms preparato formoms (išskyrus išoriniam naudojimui skirtą kremą ir pastiles).

Taigi, atsižvelgiant į išnagrinėtuose *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* mano, kad informacinių dokumentų apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra benzidamino, pakeitimai 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 benzidamino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benzidamino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

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

II priedas

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

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

Preparato charakteristikų santrauka (geriamieji preparatai)

- ☐ 4.8 skyrius

SOC „Imuninės sistemos sutrikimai“ dalyje papildomai įtraukti šias nepageidaujamas reakcijas, kurių dažnis nežinomas:

Anafilaksinės reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Preparato charakteristikų santrauka (visos farmacinės formos, išskyrus išoriniam naudojimui skirtus kremus ir pastiles)

- 4.9 skyrius

[.....]

Intoksikacija galima tik atsitiktinai nurijus dideles benzidamino dozes (> 300 mg).

Nurijus per dideles benzidamino dozes, dažniausiai atsiranda skrandžio ir žarnyno bei centrinės nervų sistemos simptomų. Dažniausiai pasireiškiantys skrandžio ir žarnyno simptomai yra pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai ir stemplės sudirgimas. Centrinės nervų sistemos simptomai: svaigulys, haliucinacijos, didelis sujaudinimas (ažitacija), nerimas ir irzlumas.

Ūmiai perdozavimo atvejais galima taikyti tik simptominį gydymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir skirti jiems palaikomąjį gydymą. Pacientai turi vartoti atitinkama kiekį skysčių.

Pakuotės lapelis (geriamieji preparatai)

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas:

[.....]

Alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas)

Sunki alerginė reakcija (anafilaksinis šokas), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautimas ir (arba) svaigulio / apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, galintys kelti pavojų gyvybei.

[.....]

Pakuotės lapelis (visos geriamosios farmacinės formos, išskyrus pastiles)

- 3 skyrius. Kaip vartoti [preparato pavadinimas]

[.....]

Ką daryti pavartojus per didelę [preparato pavadinimas] dozę?

Jeigu pavartojote ar netyčia nurijote dideles vaisto dozes, nedelsiant kreipkitės patarimo į savo gydytoją ar vaistininką.

Pakuotės lapelis (visos vaginalinės formos, išskyrus išoriniam naudojimui skirtus kremus)

- 3 skyrius. Kaip vartoti [preparato pavadinimas]

[.....]

Ką daryti pavartojus per didelę [preparato pavadinimas] dozę?

Jeigu netyčia nurijote vartojamo vaisto, nedelsiant kreipkitės patarimo į savo gydytoją ar vaistininką.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. liepos mėn. 2016 <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-09-03
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-11-02

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 benzidamīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz pēcreģistrācijas ziņojumiem par anafilaksi un paaugstinātu jutību, cēloņsakarību starp benzidamīnu saturošām zālēm un šīm blakusparādībām nevar izslēgt. Tāpēc benzidamīnu saturošu iekšķīgi lietojamo zāļu aprakstā Orgānu sistēmu klasē (OSK) „Imūnās sistēmas traucējumi” jāiekļauj nevēlamās blakusparādības „anafilaktiskas reakcijas” un „paaugstinātas jutības reakcijas” ar biežumu „nav zināms”.

Turklāt literatūrā ir bijuši ziņojumi par nejaušu benzidamīna norīšanu lielā daudzumā (vairāk nekā 300 mg). Tādēļ visās zāļu formās (izņemot krēmus lokālai lietošanai un sūkājamās tabletes) jāiekļauj informācija par nevēlamām blakusparādībām, galvenokārt kuņģa—zarnu trakta un psihiskiem traucējumiem, kas rodas benzidamīna pārdozēšanas gadījumā.

Tāpēc, ņemot vērā pārskatītajā PADZ pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas benzidamīnu saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par benzidamīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu benzidamīnu, 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 benzidamīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

Zāļu apraksts (iekšķīgi lietojamās zāļu formas)

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei (OSK) „Imūnās sistēmas traucējumi” ar biežumu „nav zināms” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības:

anafilaktiskas reakcijas

paaugstinātas jutības reakcijas

Zāļu apraksts (visas zāļu formas, izņemot krēmus lokālai lietošanai un sūkājamās tabletes)

- 4.9. apakšpunkts

[...]

Intoksikācija ir iespējama tikai nejaušas benzidamīna norīšanas gadījumā lielā daudzumā (> 300 mg).

Ar norīta benzidamīna pārdozēšanu saistītie simptomi galvenokārt ir kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu simptomi un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumu simptomi. Visbiežāk sastopamie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu simptomi ir slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā un barības vada kairinājums. Centrālās nervu sistēmas darbības traucējumu simptomi ir reibonis, halucinācijas, uzbudinājums, nemiers un aizkaitināmība.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā iespējama vienīgi simptomātiska ārstēšana. Pacientiem jābūt ciešā medicīniskā uzraudzībā un jāsaņem uzturoša terapija. Jāuztur adekvāta hidratācija.

Lietošanas instrukcija (iekšķīgi lietojamās zāļu formas)

- 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Biežums nav zināms:

[...]

Alerģiska reakcija (paaugstināta jutība)

Nopietna alerģiska reakcija (anafilaktiskais šoks), kuras pazīmes var ietvert apgrūtinātu elpošanu, sāpes vai spiediena sajūtu krūtīs un/vai reiboni/samanas zudumu, smagu ādas niezi vai virs ādas virsmas paceltus izsitumus, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var būt dzīvībai bīstami.

[...]

Lietošanas instrukcija (visas zāļu formas, izņemot sūkājamās tabletes)

- 3. punkts. Kā lietot [zāļu nosaukums]

[...]

Ja esat lietojis [zāļu nosaukums] vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz zāļu vai arī nejauši tās norijis lielā daudzumā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošanas instrukcija (visas vagināli lietojamās zāļu formas, izņemot krēmus lokālai lietošanai)

- 3. punkts. Kā lietot [zāļu nosaukums]

[...]

Ja esat lietojusi [zāļu nosaukums] vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši norijusi zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2016. gada jūlija CMDh sanāksmē
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 3. septembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 2. novembris

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Fuq il-bażi tar-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' anafilassi u ipersensittività sensittività eċċessiva, ma tistax tiġi eskluża relazzjoni kawżali bejn mediċini li fihom benzydamine u dawn l-effetti sekondarji. Bħala konsegwenza, ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina "reazzjonijiet anafilattiċi" u "reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva" għandhom jiġu inklużi bi frekwenza mhux magħrufa fl-informazzjoni tal-prodott ta' formulazzjonijiet orali ta' prodotti mediċinali li fihom benzydamine taħt is-Sistema ta' Klassifika tal-Organi (SOC, System Organ Class) "Disturbi fis-sistema immuni".

Barra dan, każijiet ta' ingestjoni aċċidentali ta' kwantitajiet kbar ta' benzydamine (iktar minn 300 mg) kienu rrapportati fil-letteratura. Għalhekk, l-informazzjoni dwar ir-reazzjonijiet avversi li jseħħu fil-każ ta' doża żejda ta' benzydamine, l-aktar gastro-intestinali u psikjatriċi, għandhom ikunu implimentati fil-formulazzjonijiet kollha (minbarra l-krema għal użu topiku u l-mustardini mediċinali).

Għalhekk, minħabba d-dejta ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC qies li l-bidliet għall-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom benzydamine, kienu meħtieġa.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal benzydamine, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fih/fihom benzydamine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom benzydamine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti 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
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-informazzjoni dwar il-prodott
(test għid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (formulazzjonijiet orali)

☐ Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għandhom jiġu miżjuda taħt is-SOC Disturbi fis-sistema immuni bi frekwenza mhux magħrufa:

Reazzjonijiet anafilattiċi

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (il-formulazzjonijiet kollha, minbarra kremi għall-użu topiku u mustardini mediċinali)

☐ Sezzjoni 4.9

[...]

Intossikazzjoni hija mistennija biss fil-każ ta' ingestjoni aċċidentali ta' kwantitajiet kbar ta' benzydamine (> 300 mg).

Sintomi assoċjati mal-ingestjoni ta' doża żejda ta' benzydamine huma l-aktar sintomi gastrointestinali u sintomi tas-sistema nervuża ċentrali. Is-sintomi gastrointestinali l-aktar frekwenti huma nawsja, rimettar, uġiġħ addominali u irritazzjoni fl-esofagu. Is-sintomi tas-sistema nervuża ċentrali jinkludu sturdament, allucinazzjonijiet, aġitazzjoni, ansjetà u irritabilità

Fil-każ ta' doża żejda akuta huwa possibbli biss trattament sintomatiku. Il-pazienti għandhom jiġu osservati mill-qrib u għandja tingħata kura ta' appoġġ. Dawn għandhom jinżammu idratati sew.

Fuljett ta' Tagħrif (formulazzjonijiet orali)

- Taqsima 4. Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza mhux magħrufa

[...]

Reazzjoni allergika (Sensittività eċċessiva)

Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku), li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikulta' biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew taġħfis fis-sider, u/jew thossok hażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefha tal-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-grizmejn u li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

[...]

Fuljett ta' Tagħrif (il-formulazzjonijiet orali kollha minbarra mustardini mediċinali)

- Taqsima 3: Kif tieħu [Prodott]

[...]

Jekk tuża [Prodott] aktar milli suppost

Jekk tieġu aktar milli jmissek jew jekk aċċidentalment tibla' kwantitajiet kbar tal-mediċina tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih għal parir.

Fuljett ta' Tagħrif (il-formulazzjonijiet vaġinali kollha, minbarra kremi għal użu topiku)

- Taqsima 3: Kif tieġu [Prodott]

[...]

Jekk tuża [Prodott] aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tibla' ftit mill-mediċina tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih għal parir.

Anness III

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

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Lulju 2016
Trazmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	3 ta' Settembru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	2 ta' Novembru 2016

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

Op basis van post-marketingmeldingen van anafylaxie en overgevoeligheid, kan een causaal verband tussen benzydaminebevattende geneesmiddelen en deze bijwerkingen niet worden uitgesloten. Als consequentie daarvan moeten de bijwerkingen 'anafylactische reacties' en 'overgevoeligheidsreacties' worden opgenomen met een frequentie 'niet bekend' in de productinformatie van orale formuleringen van benzydaminebevattende geneesmiddelen onder de SOC 'Immuunsysteemaandoeningen' worden opgenomen.

Daarnaast zijn gevallen van onopzettelijke inname van grote hoeveelheden benzydamine (meer dan 300 mg) gerapporteerd in de literatuur. Informatie over schadelijke effecten die in geval van overdosering met benzydamine optreden, voornamelijk gastro-intestinale en psychiatrische, moeten daarom in alle formuleringen worden geïmplementeerd (behalve crème voor uitwendig gebruik en lozenges).

In het licht van de data gepresenteerd in de beoordeeld in PSUR's, is het PRAC derhalve van oordeel dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die benzydamine bevatten gerechtvaardigd waren.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor benzydamine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die benzydamine bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

Bijlage II

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

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

Samenvatting van de productkenmerken (orale formuleringen)

☐ Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten onder de systeem/orgaanklasse Immuunsysteemaandoeningen met een frequentie niet bekend worden toegevoegd:

Anafylactische reacties

Overgevoeligheidsreacties

Samenvatting van de productkenmerken (alle formuleringen, behalve crèmes voor uitwendig gebruik en lozenges)

☐ Rubriek 4.9

[...]

Intoxicatie wordt alleen verwacht in het geval van accidentele inname van grote hoeveelheden benzydamine (> 300 mg).

Symptomen geassocieerd met een overdosis ingenomen benzydamine zijn voornamelijk gastro-intestinale klachten en symptomen van het centrale zenuwstelsel. De meest voorkomende gastro-intestinale symptomen zijn misselijkheid, braken, buikpijn en slokdarmirritatie. Symptomen van het centrale zenuwstelsel omvatten duizeligheid, hallucinaties, agitatie, angst en prikkelbaarheid.

In geval van acute overdosering is alleen symptomatische behandeling mogelijk. Patiënten moeten in observatie worden gehouden en er moet ondersteunende behandeling worden gegeven. Adequate hydratatie moet worden gehandhaafd.

Bijsluiter (orale formuleringen)

☐ Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend:

[...]

Allergische reactie (overgevoeligheid)

Ernstige allergische reactie (anafylactische shock), kenmerken die kunnen bestaan uit ademhalingsproblemen, pijn op de borst of beklemming op de borst en/of duizeligheid/flauwvallen, ernstige jeuk van de huid of bulten op de huid, opzwellen van gezicht, lippen, tong en/of keel, en die mogelijk levensbedreigend kunnen zijn.

[...]

Bijsluiter (alle orale formuleringen, met uitzondering van lozenges)

☐ Rubriek 3: Hoe neemt u dit middel in?

[...]

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel neemt of per ongeluk grote hoeveelheden van uw medicijn inslikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker voor advies.

Bijsluiter (alle vaginale vormen, met uitzondering van crèmes voor lokaal gebruik)

☐ Rubriek 3: Hoe gebruikt u dit middel?

[...]

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk wat van uw medicijn inslikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker voor advies.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juli 2016 CMD(h)-bijeenkomst
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 september 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 november 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

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

Basert på rapporter om anafylaksi og overfølsomhet etter markedsføringen kan det ikke utelukkes en årsakssammenheng mellom benzydamin-holdige legemidler og disse bivirkningene. Som følge av dette bør bivirkningene ved legemiddelet, "anafylaktiske reaksjoner" og "hypersensitivitetsreaksjoner" inkluderes med en ukjent frekvens i produktinformasjonen for orale formuleringer med benzydamin-holdige legemidler, under organklassesystem (SOC) "Forstyrrelser i immunsystemet".

I tillegg har tilfeller med utilsiktet inntak av store mengder benzydamin (mer enn 300 mg) blitt rapportert i litteraturen. Derfor må informasjon om bivirkninger som oppstår ved bruk av overdoser med benzydamin, hovedsakelig gastrointestinale og psykiatriske, medtas i alle formuleringer (unntatt krem til topikal bruk og sugetabletter).

Derfor, i lys av dataene som ble presentert i de reviderte PSUR-ene, vurderte PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder benzydamin, var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder benzydamin, for tiden 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 produktinformasjonen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale (orale formuleringer)

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkninger må legges til under SOC «Forstyrrelser i immunsystemet» med en frekvens ikke kjent:

Anafylaktiske reaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner

Preparatomtale (alle formuleringer, unntatt kremer til topikal bruk og sugetabletter)

- Avsnitt 4.9

[...]

Forgiftning forventes bare ved utilsiktet inntak av store mengder benzydamin (> 300 mg).

Symptomer tilknyttet overdose av inntatt benzydamin er hovedsakelig gastrointestinale symptomer og symptomer i sentralnervesystemet. De hyppigste gastrointestinale symptomene er kvalme, brekninger, magesmerter og irritasjon i øsofaqus. Symptomer i sentralnervesystemet omfatter svimmelhet, hallusinasjoner, agitasjon, angst og irritabilitet.

Ved akutt overdosering er bare symptomatisk behandling mulig. Pasienter må holdes under nøye observasjon og støttebehandling bør gis. Tilstrekkelig væskeinntak må opprettholdes.

Pakningsvedlegg (orale formuleringer)

- Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Frekvens 'ikke kjent':

[...]

Allergisk reaksjon (overfølsomhet)

Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk sjokk), tegn som kan omfatte pustevansker, bryst smerter eller tetthet i brystet og / eller følelse av å være svimmel / svak, alvorlig kløe i huden eller hevelser i form av klumper på huden, hevelse i ansikt, lepper, tunge og / eller hals og som kan være potensielt livstruende.

[...]

Pakningsvedlegg (alle orale formuleringer, unntatt sugetabletter)

- Avsnitt 3: Hvordan man bruker [Product]

[...]

Dersom du tar for mye av [Product]

Hvis du tar for mye eller du utilsiktet svelger store mengder av legemiddelet, må du straks kontakte lege eller apotek for råd.

Pakningsvedlegg (alle vaginale formuleringer, unntatt i kremer til topikal bruk)

- Avsnitt 3: Hvordan man bruker [Product]

[...]

Dersom du tar for mye av [Product]

Hvis du utilsiktet svelger noe av legemiddelet ditt, må du straks kontakte lege eller apotek for råd.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i juli 2016
Overføring til nasjonale, kompetente myndigheter av oversettelser av vedleggene til vedtaket:	3. september 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	2. november 2016

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji benzydaminę, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie doniesień dotyczących anafilaksji i nadwrażliwości uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu nie można wykluczyć związku przyczynowego między lekami zawierającymi benzydaminę a powyższymi działaniami niepożądanymi. W konsekwencji działania niepożądane „reakcje anafilaktyczne” i „reakcje nadwrażliwości” o nieznanej częstości należy zamieścić w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających benzydaminę w postaci doustnej, w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia układu immunologicznego”.

Dodatkowo przypadki incydentalnego zażycia dużej ilości benzydaminę (ponad 300 mg) zostały odnotowane w literaturze. Dlatego też informację dotyczącą działań niepożądanych, głównie żołądkowo-jelitowych i psychiatrycznych, występujących w przypadku przedawkowania benzydaminę należy wprowadzić dla wszystkich postaci (oprócz kremu do stosowania miejscowego i tabletek do ssania).

W związku z tym, w obliczu dostępnych danych zawartych w zrewidowanych PSUR, komitet PRAC uznał za uzasadnione zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających chlorowoderek benzydaminę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

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

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

Aneks II

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

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego (postać doustna)

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące działania niepożądane o nieznanej częstości w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia układu immunologicznego”:

Reakcje anafilaktyczne

Reakcje nadwrażliwości

Charakterystyka Produktu Leczniczego (wszystkie postaci oprócz kremu do stosowania miejscowego i tabletek do ssania)

- Punkt 4.9

[...]

Należy oczekiwać wystąpienia zatrucia jedynie w razie przypadkowego zażycia dużej ilości benzydamin (> 300 mg).

Objawy kojarzone z przedawkowaniem benzydamin obejmują głównie objawy żołądkowo-jelitowe i objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych objawów żołądkowo-jelitowych należą: nudności, wymioty, ból brzucha i podrażnienie przełyku. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego obejmują zawroty głowy, halucynacje, pobudzenie, niepokój i rozdrażnienie.

W przypadku ostrego przedawkowania stosuje się tylko leczenie objawowe. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy zapewnić leczenie podtrzymujące. Utrzymywać odpowiednie nawodnienie.

Ulotka dla pacjenta (postaci doustne)

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana:

[...]

Reakcja alergiczna (Nadwrażliwość)

Ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) z objawami takimi jak: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej, i (lub) uczucie zawrotów głowy/omdlenia, silny świąd skóry lub wystające guzki na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła oraz które mogą być potencjalnie zagrażające życiu.

[...]

Ulotka dla pacjenta (wszystkie postaci doustne oprócz tabletek do ssania)

- Punkt 3: Jak przyjmować [produkt]

[...]

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku [produkt]

W razie zażycia dawki większej niż zalecana lub przypadkowego połknięcia leku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ulotka dla pacjenta (wszystkie postaci douchwowe oprócz kremu do stosowania miejscowego)

- Punkt 3: Jak przyjmować [produkt]

[...]

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku [produkt]

W razie przypadkowego połknięcia leku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2016
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom narodowym:	3 września 2016
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 listopada 2016

Anexo I

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

Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a benzidamina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base nos relatórios pós-marketing de anafilaxe e hipersensibilidade, não pode ser excluída uma relação causal entre medicamentos que contêm benzidamina e estes efeitos colaterais. Como consequência, as reações adversas aos medicamentos, tais como "reações anafiláticas" e "reações de hipersensibilidade" devem ser incluídas com uma frequência desconhecida na informação de produto de fórmulas orais de produtos medicinais que contêm benzidamina, sob os SOC (distúrbios do sistema imunitário).

Adicionalmente, foram relatados na literatura casos de ingestão acidental de grandes quantidades de benzidamina (mais de 300 mg). Assim, devem ser implementadas as informações relativas aos efeitos adversos que se manifestam em caso de sobredosagem de benzidamina, principalmente a nível gastrointestinal e psiquiátrico (exceto creme para uso tópico e pastilhas).

Assim, perante os dados apresentados nos PSUR revistos, o PRAC considera que as alterações às informações dos medicamentos que contêm benzidamina foram garantidas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas para a benzidamina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do medicamento que contém a substância benzidamina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm benzidamina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

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

Alterações a inserir nas secções pertinentes da informação do produto (texto novo **sublinhado e em negrito**, texto apagado riscado)

Resumo das Características do Medicamento (fórmulas orais)

- Secção 4.8

As reações adversas seguintes devem ser adicionadas sob os distúrbios do sistema imunitário, SOC, com uma frequência desconhecida:

Reações anafiláticas

Reações de hipersensibilidade

Resumo das Características do Medicamento (todas as fórmulas, exceto cremes para uso tópico e pastilhas)

- Secção 4.9

[...]

A intoxicação apenas é esperada em caso de ingestão acidental de quantidades elevadas de benzidamina (> 300 mg).

Os sintomas associados com a sobredosagem de benzidamina ingerida são principalmente sintomas gastrointestinais e sintomas do sistema nervoso central. Os sintomas gastrointestinais mais frequentes são náuseas, vômitos, dores abdominais e irritação do esófago. Sintomas do sistema nervoso central incluindo tonturas, alucinações, agitação, ansiedade e irritabilidade.

Em casos de sobredosagem aguda, apenas é possível um tratamento sintomático. Os pacientes devem ser mantidos sob observação rigorosa e deverão receber um tratamento de apoio. Deve ser mantida uma hidratação adequada.

Folheto Informativo (fórmulas orais)

- Secção 4. Efeitos secundários possíveis

Frequência desconhecida:

[...]

Reação alérgica (Hipersensibilidade)

Sinais de reações alérgicas graves (choque anafilático) que podem incluir dificuldade em respirar, dor no peito, aperto no peito, e/ou sentir tonturas/desmaiar, comichão severa na pele ou protuberâncias na pele, inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir, que podem ser fatais.

[...]

Folheto Informativo (todas as fórmulas orais, exceto pastilhas)

- Secção 3: Como tomar [Produto]

[...]

Se utilizar mais [Produto] do que deveria

Se tomar em demasia ou se ingerir acidentalmente quantidades elevadas do seu medicamento, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Folheto da embalagem (todas as fórmulas vaginais, exceto em cremes para uso tópico)

- Secção 3: Como tomar [Produto]

[...]

Se utilizar mais [Produto] do que deveria

Se ingerir acidentalmente um pouco do seu medicamento, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião CMDh Julho de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de Setembro de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de Novembro de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru benzidamină, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza raportării post-comercializare a efectelor de reacție anafilactică și de hipersensibilitate, nu se poate exclude relația cauzală dintre medicamentele pe bază de benzidamină și aceste efecte adverse. Prin urmare, efectele adverse la medicament numite „reacții anafilactice” și „reacții de hipersensibilitate” ar trebui incluse cu menționarea frecvenței necunoscute în informațiile despre produs pentru preparatele orale ale medicamentelor pe bază de benzidamină, la clasa SOC (clasă de sisteme organice) „Boli ale sistemului imunitar”.

S-au raportat de asemenea în literatura medicală cazuri de ingerare accidentală a unor cantități mari de benzidamină (peste 300 mg). Prin urmare, trebuie introduse informații despre efectele adverse care apar în caz de supradoză cu benzidamină (în special efecte cu caracter gastrointestinal și psihiatric) la toate preparatele (cu excepția cremei pentru utilizare locală și a dropsurilor).

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuite, PRAC a considerat că se justifică modificarea informațiilor referitoare la medicamentele pe bază de benzidamină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice privind benzidamina, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin benzidamină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la produs
(textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este țăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului (preparate orale)

- Pct. 4.8

Următoarele efecte adverse ar trebui adăugate la clasa SOC „Boli ale sistemului imunitar” cu frecvență necunoscută:

Reactii anafilactice

Reactii de hipersensibilitate

Rezumatul caracteristicilor produsului (toate preparatele, cu excepția cremelor de uz local și a dropsurilor)

- Pct. 4.9

[...]

Se estimează producerea intoxicației numai în caz de ingerare accidentală a unor cantități mari de benzidamină (> 300 mg).

Simptomele asociate cu supradoza de benzidamină ingerată constau în principal în simptome gastrointestinale și simptome la nivelul sistemului nervos central. Cele mai frecvente simptome gastrointestinale sunt greata, vărsăturile, durerile abdominale și iritarea esofagiană. Simptomele la nivelul sistemului nervos central includ ametele, halucinații, agitație, anxietate și iritabilitate.

În cazul supradozei acute este posibil doar tratamentul simptomatic. Pacienții trebuie ținuți sub supraveghere strictă și trebuie să li se administreze tratament de suport. Trebuie asigurată hidratarea adecvată.

Prospect (preparate orale)

- Pct. 4 Reacții adverse posibile

Frecvență necunoscută:

[...]

Reacție alergică (hipersensibilitate)

Reacție alergică gravă (soc anafilactic) ale cărei simptome pot include dificultăți de respirație, dureri în piept sau presiune la nivelul pieptului, și/sau senzație de ameteală/leșin, mâncărimi severe ale pielii sau umflături pe piele, umflături ale fetei, buzelor, limbii și/sau gâtului și care pot prezenta pericol mortal.

[...]

Prospect (toate preparatele orale, cu excepția dropsurilor)

- Pct. 3 Cum să luați [Produsul]

[...]

Dacă utilizați mai mult [Produs] decât trebuie

Dacă consumați prea mult sau dacă înghițiți accidental cantități mari din medicament, contactați imediat medicul sau farmacistul pentru a-i cere recomandări.

Prospect (toate preparatele vaginale, cu excepția cremelor pentru uz local)

- Pct. 3 Cum să luați [Produsul]

[...]

Dacă utilizați mai mult [Produs] decât trebuie

Dacă înghițiți accidental cantități de medicament, contactați imediat medicul sau farmacistul pentru a-i cere recomandări.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh iulie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 septembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 noiembrie 2016

Príloha I

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

Vedecké závery

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

Na základe sledovania anafylaxie a precitliveneosti po uvedení na trh, nie je možné vylúčiť kauzálny vzťah medzi liekmi s obsahom benzydamínu a týmito vedľajšími účinkami. Následkom toho musia byť nepriaznivé účinky liekov ako sú „anafylaktické reakcie“ a „reakcie z precitliveneosti“ zaradené s neznámou reakciou do informácií o lieku perorálnych foriem liekov s obsahom benzydamínu, do Triedy orgánových systémov „Poruchy imunitného systému“.

V literatúre tiež boli zaznamenané prípady náhodného požitia veľkých množstiev benzydamínu (viac ako 300 mg). Informácie týkajúce sa nežiadúcich účinkov prejavujúcich sa v prípade predávkovania benzydamídom, najmä gastrointestinálne a psychiatrické, musia byť zahrnuté do všetkých foriem liekov (okrem krémov na lokálnu liečbu a pastiliek).

Preto vzhľadom na údaje predložené v revidovaných periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR), výrob pre posúdenie rizík (PRAC) považuje zmeny v informáciách o liekoch s obsahom benzydamínu za opodstatnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre benzydamín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich benzydamín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP dospela k názoru, že rozhodnutia o registrácii liekov v rozsahu tohto jedného hodnotenia PSUR sa musia zmeniť. CHMP odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce benzydamín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku (perorálne formy lieku)

- Časť 4.8

Nasledujúce nepriaznivé účinky musia byť pridané do Triedy orgánových systémov „Poruchy imunitného systému“ s neznámou frekvenciou:

Anafylaktické reakcie

Reakcie z precitlivenosti

Súhrn charakteristických vlastností lieku (všetky formy lieku okrem krémov na lokálnu liečbu a pastiliek)

- Časť 4.9

[...]

Intoxikácia sa očakáva len v prípade náhodného požitia väčších množstiev benzydamínu (> 300 mg).

Symptómy spojené s predávkovaním požitého benzydamínu sú hlavne gastrointestinálne symptómy a symptómy centrálného nervového systému. Medzi najčastejšie gastrointestinálne symptómy patria nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha a podráždenie pažeráka. Symptómy prejavujúce sa na centrálnom nervovom systéme zahŕňajú závrate, halucinácie, nepokoj, úzkosť a podráždenosť.

Pri akútnom predávkovaní je možná len symptomatická liečba. Pacientom musí byť zabezpečený prísny lekársky dohľad a podporná liečba. Musí sa udržiavať adekvátne hydratácia.

Písomná informácia pre používateľov (perorálne formy lieku)

- Časť 4. Možné vedľajšie účinky

Frekvencia nie je známa:

[...]

Alergická reakcia (Precitlivenosť)

Vážna alergická reakcia (anafylaktický šok), ktorej prejavy zahŕňajú sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku alebo tlak na hrudi, a/alebo pocit závrate či mdloby, závažné svrbenie kože alebo hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce.

[...]

Písomná informácia pre používateľov (všetky perorálne formy liekov, okrem pastiliek)

- Časť 3: Ako užívať [Liek]

[...]

Ak použijete viac [Produkt], ako máte

Ak použijete nadmerné alebo náhodné množstvo lieku, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Písomná informácia pre používateľov (všetky vaginálne formy lieku, okrem krémov na lokálnu liečbu)

- Časť 3: Ako užívať [Liek]

[...]

Ak použijete viac [Produkt], ako máte

Ak náhodne použijete určité množstvo lieku, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CHMP:	Júl 2016 Zasadnutie CHMP
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3/9/2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2/11/2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za benzidamin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi poročil iz obdobja trženja v zvezi z anafilaksijo in preobčutljivostjo, vzročne povezave med zdravili, ki vsebujejo benzidamin in omenjenimi neželenimi učinki ni mogoče izključiti. Zato se morajo v informacije o zdravilu za peroralne farmacevtske oblike zdravil, ki vsebujejo benzidamin, vključiti navedbe neželenih učinkov "anafilaktične reakcije" in "preobčutljivostne reakcije" z neznano pogostostjo.

Poleg tega so v literaturi znani primeri nenamernega zaužitja velikih količin benzidamina (več kot 300 mg). Zato se morajo informacije o neželenih učinkih v primeru prevelikega odmerka benzidamina, zlasti za prebavni sistem in psihiatričnih, implementirati pri vseh farmacevtskih oblikah (razen krem za lokalno uporabo in pastil).

Glede na podatke, predstavljene v pregledanih PSUR, je PRAC mnenja, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo benzidamin, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

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

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

Priloga II

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

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

Povzetek glavnih značilnosti zdravila (peroralne farmacevtske oblike)

- Poglavje 4.8

Pod organski sistem "Bolezni imunskega sistema" se morajo dodati naslednji neželeni učinki z neznano pogostostjo:

Anafilaktične reakcije

Preobčutljivostne reakcije

Povzetek glavnih značilnosti zdravila (vse farmacevtske oblike, z izjemo krem za lokalno uporabo in pastil)

- Poglavje 4.9

[...]

Zastrupitev je pričakovana zgolj v primeru nenamernega zaužitja velikih količin benzidamina (> 300 mg).

Simptomi, povezani s prevelikim odmerkom zaužitega benzidamina, so večinoma gastrointestinalni simptomi in simptomi osrednjega živčnega sistema. Najpogostejši gastrointestinalni simptomi so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu in draženje požiralnika. Simptomi osrednjega živčnega sistema vključujejo omotičnost, halucinacije, agitacijo, občutek tesnobe in razdražljivost.

Pri akutnem prevelikem odmerku je možno le simptomatsko zdravljenje. Bolniki morajo biti pod strogim nadzorom in imeti podporno terapijo. Poskrbeti je treba za ustrezno hidracijo.

Navodila za uporabo (peroralne farmacevtske oblike)

- Poglavje 4 Možni neželeni učinki

Pogostost ni znana:

[...]

Alergijske reakcije (preobčutljivost)

Resne alergijske reakcije (anafilaktični šok), znaki katerih lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsih, in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, in ki so lahko življenjsko nevarne.

[...]

Navodila za uporabo (vse peroralne farmacevtske oblike, z izjemo pastil)

- Poglavje 3: Kako jemati [ime zdravila]

[...]

Če ste vzeli večji odmerek zdravila [ime zdravila], kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek ali ste po nesreči zaužili velike količine zdravila, se takoj obrnite po nasvet na zdravnika ali farmacevta.

Navodila za uporabo (vse vaginalne farmacevtske oblike, z izjemo krem za lokalno uporabo)

- Poglavje 3: Kako jemati [ime zdravila]

[...]

Če ste vzeli večji odmerek zdravila [ime zdravila], kot bi smeli

Če ste po nesreči zaužili vaše zdravilo, se takoj obrnite po nasvet na zdravnika ali farmacevta.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julij 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. september 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. november 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för benzydamin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av de rapporter om anafylaxi och överkänslighet som har kommit in efter godkännandet för försäljning kan ett orsakssamband mellan läkemedel som innehåller benzydamin och dessa biverkningar inte uteslutas. Följaktligen ska läkemedelsbiverkningarna "anafylaktiska reaktioner" och "överkänslighetsreaktioner" med ingen känd frekvens inkluderas under systemorganklassen Immunsystemet i produktinformationen till orala beredningsformer för läkemedel som innehåller benzydamin.

Dessutom har fall av oavsiktligt intag av stora mängder benzydamin (mer än 300 mg) rapporterats i litteraturen. Därför ska information om biverkningar som uppkommer i händelse av överdosering med benzydamin, främst gastrointestinala och psykiatriska biverkningar, implementeras för alla beredningsformer, med undantag av krämer för topikal användning och sugtabletter.

Mot bakgrund av presenterade uppgifter i de granskade PSUR-rapporterna godkände därför PRAC ändringarna av produktinformationen till läkemedel som innehåller benzydamin.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för benzydamin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller benzydamin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

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

Bilaga II

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

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

Produktresumé (orala beredningsformer)

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under systemorganklassen Immunsystemet med ingen känd frekvens:

Anafylaktiska reaktioner

Överkänslighetsreaktioner

Produktresumé (alla beredningsformer, med undantag av krämer för topikal användning och sugtabletter)

- Avsnitt 4.9

[...]

Förgiftning förväntas endast uppstå i händelse av oavsiktligt oralt intag av stora mängder benzydamin (> 300 mg)

De symptom som är förknippade med överdos av oralt intaget benzydamin är främst gastrointestinala symptom och symptom från centrala nervsystemet. De vanligaste gastrointestinala symptomen är illamående, kräkningar, buksmärta och irritation i matstruben. Symptom från centrala nervsystemet innefattar yrsel, hallucinationer, agitation, oro och irritabilitet.

Vid akut överdos är endast symptomatisk behandling möjlig. Patienterna ska hållas under noggrann observation och understödande behandling ska ges. Adekvat hydrering måste upprätthållas.

Bipacksedel (orala beredningsformer)

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Okänd frekvens:

[...]

Allergisk reaktion (överkänslighet)

Allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock), med tecken såsom andningssvårigheter, bröstsmärta eller trånghets känsla i bröstet och/eller yrsel/svimmingskänsla, svår klåda eller upphöjda utslag på huden, svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg. Detta kan vara livshotande.

[...]

Bipacksedel (alla orala beredningsformer, med undantag av sugtabletter)

- Avsnitt 3. Hur du tar [Produkt]

[...]

Om du har tagit för stor mängd av [Produkt]

Om du tar för mycket eller oavsiktligen sväljer stora mängder av din medicin ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal för råd.

Bipacksedel (alla vaginala beredningsformer, med undantag av krämer för topikal användning)

- Avsnitt 3. Hur du tar [Produkt]

[...]

Om du har tagit för stor mängd av [Produkt]

Om du oavsiktligen sväljer en del av medicinen ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal för råd.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 september 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 november 2016