ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mirvaso 3 mg/g гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам гел съдържа 3,3 mg бримонидин, еквивалентно на 5 mg бримонидин тартрат.

Помощни вещества с известно действие:
Един грам гел съдържа 1 mg метилпарахидроксибензоат (E218) и 55 mg пропилен гликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел.

Бял до бледожълт непрозрачен воден гел.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Mirvaso е показан за симптоматично лечение на лицев еритем от розацея при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Едно приложение на 24 часа, по време, удобно за пациента, докато е налице лицев еритем.

Максималната препоръчителна дневна доза е с общо тегло 1 g гел, разделена на пет апликации с размери колкото малко грахово зърно.

Специални популации

Пациенти в напреднала възраст
Опитът с приложение на Mirvaso при пациенти на възраст над 65 години е ограничен (виж също точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Mirvaso при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Mirvaso е противопоказан при деца на възраст под 2 години поради сериозен риск за безопасността, поради системно действие (вж. точка 4.3). Опасения относно безопасността, свързана със системната абсорбция на бримонидин, също са били идентифицирани при възрастовата група 2 до 12 години (вж. точка 4.9). Mirvaso не трябва да се прилага при деца или юноши на възраст от 2 до 18 години.

Начин на приложение

Само за кожно приложение.
Кожно приложение на количество, с размер на малко грахово зърно, от лекарствения продукт на всяка от петте области на лицето: челото, брадичката, носа, всяка от бузите.

Mirvaso трябва да се нанася гладко и равномерно на тънък слой по цялото лице, като се избягват очите, клепачите, устните, устата и лигавицата от вътрешната страна на носа. Mirvaso трябва да се нанася само по лицето.

Ръцете трябва да се измиват незабавно след прилагане на лекарствения продукт.

Mirvaso може да се използва съвместно с други кожни лекарствени продукти за лечение на възпалителни лезии от розацея и с козметика. Тези продукти не трябва да се нанасят непосредствено преди нанасянето на Mirvaso за деня; те могат да се използват само след изсъхване на Mirvaso.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Деца на възраст под 2 години.

Пациенти на лечение с инхибитори на моноаминооксидаза (МАО) (например селегилин или моклобемид) и пациенти на трициклични (като имипрамин) или тетрациклични (като мапротилин, миансеринили митразепин) антидепресанти, влияещи върху норадренергичното предаване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Mirvaso не трябва да се прилага върху възпалена кожа или открити рани. В случай на тежко възпаление или контактна алергия, лечението с лекарствения продукт трябва да се прекрати.

Еритем и зачервяване
Ефектът на Mirvaso гел за локално приложение започва да намалява часове след нанасянето му. При някои пациенти се съобщава за повторна поява на еритема и зачервяването в по-тежка степен, отколкото преди започване на лечението. Повечето от случаите са наблюдавани в първите 2 седмици от началото на лечението (вж. точка 4.8).

Началото на зачервяването по отношение на нанасянето на Mirvaso гел за локално приложение е варирало в диапазона от около 30 минути до няколко часа (вж. точка 4.8).

В повечето случаи еритемът и зачервяването преминават след спиране на Mirvaso гел за локално приложение.

В случай на влошаване на еритема, прилагането на Mirvaso гел за локално приложение трябва да се прекрати. За облекчаване на симтомите могат да помогнат симптоматични мерки като охлаждане, НСПВЛ и антихистамини.

За повторна поява на тежки еритем и зачервяване се съобщава след повторно прилагане на Mirvaso гел за локално приложение. Преди подновяване на лечението след временното му спиране поради тежки еритем или зачервяване, направете тест-приложение поне за един ден върху малък участък от лицето преди да продължите с нанасянето върху цялото лице.

Важно е да информирате пациента да не превишава препоръчителната доза и честота на нанасяне: веднъж дневно нанасяне на тънък слой.

Mirvaso не трябва да се нанася близо до очите.

Mirvaso не е проучван при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Трябва да се избягва всякакво увеличаване на нанасяното количество и/или на честотата на нанасяне на лекарствения продукт за деня, тъй като безопасността на по-високи дневни дози или на многократно нанасяне за деня не е оценявана.

Съпътстващата употреба на други системни алфа-адренергични рецепторни агонисти може да потенцира нежеланите ефекти на този клас лекарствени продукти при пациенти:
- с тежко, нестабилно, или неконтролирано сърдечно-съдово заболяване;
- с депресия, мозъчна или коронарна недостатъчност, синдром на Рейно, ортостатична хипотония, облитериращ тромбангиит, склеродермия или синдром на Сьогрен.

Лекарственият продукт съдържа метилпарахидроксибензоат (E218), който може да предизвика алергични реакции (вероятно забавени) и пропилен гликол, който може да причини възпаление на кожата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Mirvaso е противопоказан при пациенти на лечение с инхибитори на моноаминооксидаза (МАО) и пациенти на трициклични или тетрациклични антидепресанти, влияещи върху норадренергичното предаване (вж. точка 4.3).

Трябва да се прецени възможността за адитивен или потенциращ ефект с депресанти на централната нервна система (алкохол, барбитурати, опиати, седативи или анестетици).

Няма налични данни за нивото на катехоламините в кръвта след приложение на Mirvaso. Въпреки това, препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи вещества, които могат да повлияят върху метаболизма и поемането на амините в кръвта, напр. хлорпромазин, метилфенидат, резерпин.

Препоръчва се повишено внимание при започване на (или промяна на дозата на) съпътстващо вещество, прилагано системно (независимо от лекарствената форма), което може да взаимодейства с алфа-адренергичните рецепторни агонисти или да повлияе върху тяхната активност, т.е. агонисти или антагонисти на адренергичните рецептори (напр. изопреналин, празозин).

Бримонидин може да причини клинично незначимо понижаване на кръвното налягане при някои пациенти. По тази причина се препоръчва да се обърне повишено внимание при съпътстваща употреба на лекарствени продукти като антихипертензивни препарати и/или сърдечни гликозиди с бримонидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Липсват или има ограничени данни от употребата на бримонидин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Mirvaso по време на бременност.

Кърмене
Не е известно дали бримонидин/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Mirvaso не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет
Бримонидин не е представлявал специален риск за репродукцията и развитието при животински видове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Mirvaso не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-често съобщаваните нежелани реакции са еритем, сърбеж, зачервяване и усещане за парене по кожата, като всички те се получават при 1,2 до 3,3% от пациентите в клинични проучвания. Те обикновено са леки до умерени по тежест и обикновено не налагат прекратяване на лечението. Не са наблюдавани значими разлики в профилите на безопасност между популацията на пациентите в старческа възраст и пациентите на възраст между 18 и 65 години. В постмаркетинговия период се съобщава за влошаване на еритема, зачервяването и усещането за парене по кожата (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид
Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системо-органни класове и честота с използване на следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) и са били съобщавани при Mirvaso в клинични проучвания (вж. таблица 1).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелани реакции**
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие, парестезии
Нарушения на очите	Нечести	Оток на клепача
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване, бледност на мястото на приложение*
	Редки	Хипотония*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем, сърбеж, усещане за парене по кожата
	Нечести	Акне, алергичен контактен дерматит, контактен дерматит, сухота на кожата, болка по кожата, дискомфорт на кожата, папулозен обрив, розацея, раздразнение на кожата, затопляне на кожата, подуване на лицето*, уртикария *.
	Редки	Ангиоедем*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Усещане за топлина, студени крайници

* Нежелани реакции, съобщени от постмаркетингови данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране след перорален прием на други алфа$_2$ рецепторни агонисти, което е причинило симптоми като хипотония, астения, повръщане, летаргия, седация, брадикардия, аритмии, миоза, апнея, хипотония, хипотермия, респираторна депресия и гърч.

Лечението на предозиране след перорален прием включва поддържаща и симптоматична терапия; трябва да се поддържат дихателните пътища на пациента.

Не се съобщава за случаи на предозиране след кожно приложение на Mirvaso по време на програмата за клинична разработка.

Педиатрична популация
Съобщени са сериозни нежелани реакции вследствие на гълтане по невнимание на Mirvaso от двете малки деца на един участник в клинично проучване. Децата са получили симптоми, подобни на тези при съобщеното по-рано предозиране при перорален прием на алфа$_2$-рецепторен агонист при малки деца. Съобщава се, че и двете деца са се възстановили напълно в рамките на 24 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други дерматологични препарати, други дерматологични продукти, АТС код: D11AX21

Механизъм на действие
Бримонидин е високо селективен алфа$_2$-адренергичен рецепторен агонист, който е 1000 пъти по-селективен за алфа$_2$-адренергичните рецептори, отколкото за алфа$_1$-адренергичните рецептори.

Фармакодинамични ефекти
Приложението върху кожата на лицето на високо селективен алфа$_2$-адренергичен рецепторен агонист намалява еритема посредством директна вазоконстрикция на кожата.

Клинична ефикасност и безопасност
Ефикасността на Mirvaso за лечение на умерен до тежък лицев еритем от розацея е демонстрирана в две рандомизирани, контролирани с вехикулум, слепи клинични изпитвания, които са били с идентичен дизайн. Умерен до тежък еритем се определя като степен 3 или по-висока според скалата за оценка на еритема на клиницист (Clinician Erythema Assessment, CEA) и според скалата за самооценка от пациента (Patient Self-Assessment, PSA). Проучванията са проведени с 553 рандомизирани участници на възраст 18 години и повече, които са били лекувани веднъж дневно за период от 4 седмици с Mirvaso или вехикулум. От тях 539 са изпълнили 29 дни лечение и разполагат с данни, които да се включат в анализа за ефикасност на ден 29, като мнозинството от тях са от европеидната раса и са на възраст между 18 и 65 години.

Първичната крайна точка е изразена по отношение на съставен успех, т.е. пациенти, отговарящи с 2-степенно подобрение както на изходната CEA, така и на изходната PSA на Ден 29. Резултатите от двете клинични проучвания са показали, че Mirvaso е значително по-ефективен ($p<0,001$) за намаляване на лицев еритем от розацея, отколкото гела с вехикулум, когато е бил прилаган веднъж дневно, за период от 29 дни (първична крайна точка, вж. таблица 2). За популационната подгрупа от пациенти с тежка форма на еритем на изходно ниво на Ден 1 (т.е. пациенти с CEA или PSA от клас 4), които са представлявали 26% от рандомизираните пациенти, резултатите за първична крайна точка на 29-тия ден са подобни на наблюдаваните резултати в общата популация (вж. Таблица 3) и са статистически значими за

двете комбинирани изпитвания (p = 0,003).Освен това, Mirvaso е демонстрирал за общата популация статистическо превъзходство (p<0,001) спрямо гела с вехикулум по отношение на бързо настъпване на клинично значим ефект (1-степенен съставен успех за CEA и PSA) след първото приложение, след 30 минути в Ден 1 (вторична крайна точка 27,9% спрямо 6,9% за Проучване 1, 28,4% спрямо 4,8% за Проучване 2) и постигане на клинично значим ефект (1-степенен съставен успех за CEA и PSA) в Ден 29 (третична крайна точка, вж. Таблица 4).

CEA и PSA се определят както следва:
CEA: Оценка на еритема от клиницист: 0=Чиста кожа без белези на еритем, 1=Почти чиста кожа; леко зачервяване, 2=Лек еритем; дефинитивно зачервяване, 3=Умерен еритем+ отчетливо зачервяване и 4=Тежък еритем+ ярка червенина

PSA: Самооценка на пациента: 0=липса на зачервяване, 1=много леко зачервяване, 2=леко зачервяване, 3=умерено зачервяване и 4=тежко зачервяване

Таблица 2: Процент пациенти с 2-степенно подобрение на CEA и PSA

Успех Ден 29	Проучване 1		Проучване 2	
	Mirvaso гел n=127	Гел с вехикулум n=128	Mirvaso гел n=142	Гел с вехикулум n=142
3 часа след нанасяне	31,5%	10,9%	25,4%	9,2%
6 часа след нанасяне	30,7%	9,4%	25,4%	9,2%
9 часа след нанасяне	26,0%	10,2%	17,6%	10,6%
12 часа след нанасяне	22,8%	8,6%	21,1%	9,9%
p-стойност в Ден 29	<0,001	-	<0,001	-

Таблица 3: Процент пациенти с тежка форма на еритем на изходно ниво на ден 1 (CEA или PSA от клас 4) с 2-степенно подобрение на CEA и PSA

Успех Ден 29	Проучване 1 + Проучване 2	
	Mirvaso гел n=79	Гел с вехикулум n=63
3 часа след нанасяне	22,8%	9,5%
6 часа след нанасяне	26,6%	7,9%
9 часа след нанасяне	20,3%	11,1%
12 часа след нанасяне	21,5%	4.8%
p-стойност в Ден 29	0,003	-

Таблица 4: Процент пациенти с 1-степенно подобрение на CEA и PSA

Успех Ден 29	Проучване 1		Проучване 2	
	Mirvaso гел n=127	Гел с вехикулум n=128	Mirvaso гел n=142	Гел с вехикулум n=142
3 часа след нанасяне	70,9%	32,8%	71,1%	40,1%
6 часа след нанасяне	69,3%	32,0%	64,8%	43,0%
9 часа след нанасяне	63,8%	29,7%	66,9%	39,4%
12 часа след нанасяне	56,7%	30,5%	53,5%	40,1%
p-стойност в Ден 29	<0,001	-	<0,001	-

Не са наблюдавани клинично значими тенденции по отношение на тахифилаксия или „рибаунд" ефекти (влошаване на еритем на входящо ниво след прекъсване на лечението) с употребата на Mirvaso за 29 дни.

Резултатите от дългосрочно открито проучване при 449 пациенти с продължително лечение за срок до една година, потвърдиха, че хроничната употреба на Mirvaso е безопасна и ефективна. Ежедневното намаление на еритема за първия месец на употреба (както е измерена по скалите CEA и PSA) са били подобни на тези, наблюдавани при контролираните проучвания и тези

намаления са постижими за период до 12 месеца, без видима загуба на ефект с течение на времето. Общата честота на нежеланите лекарствени реакции при това проучване е отразена в таблица 1 по-горе, с най-висок процент настъпващи през първите 29 дни на употреба. Не се е наблюдавало увеличение на честота на нежеланите реакции във времето и не са установени доказателства, че дългосрочната употреба на Mirvaso води до повишен риск от възникване на специфичен тип нежелана реакция.

Съпътстващата употреба на Mirvaso с други лекарствени продукти за лечение на възпалителните лезии при розацея не е системно изследвана. Въпреки това, в дългосрочното открито проучване, ефикасността и безопасността на Mirvaso, както е описана по-горе, не е повлияна от съпътстващата употреба на козметични средства и други лекарствени продукти(като например, локален метронидазол, локална азелаинова киселина и перорално приемани тетрациклини, включително доксициклин в ниска доза) за лечение на възпалителни промени от розацея в съответната субпопулация (131/449 пациенти в проучването, които използват съпътстващ лекарствен продукт за розацея).

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Mirvaso във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на розацея (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Абсорбцията на бримонидин от Mirvaso е оценена в клинично проучване при 24 възрастни участници с лицев еритем от розацея. При всички включени участници е имало в един ден очно приложение на капки за очи с 0,2% разтвор на бримонидин, последвано от еднократно дневно кожно приложение на Mirvaso за период от 29 дни (интра-индивидуално сравнение на системната експозиция). На ден 1 на проучването, всички пациенти са получавали 1 капка разтвор от 0,2% капки за очи във всяко око, през 8 часа в продължение на 24 часа (3 дози общо).

След продължително кожно приложение на Mirvaso върху кожата на лицето не е наблюдавано натрупване на лекарство в плазмата за цялата продължителност на лечението: най-високата средна (± стандартно отклонение) плазмена максимална концентрация (C_{max}) и областта под кривата „концентрация-време” от 0 до 24 часа ($AUC_{0-24\ ч.}$) са съответно 46 ± 62 pg/ml и 417 ± 264 pg.hr/ml. Тези нива са значително по-ниски (двукратно) от наблюдаваните след очно приложение в един ден на капки за очи с 0,2% разтвор на бримонидин.

Разпределение
Свързването с протеини на бримонидин не е проучвано.

Биотрансформация
Бримонидин се метаболизира изключително от черния дроб.

Елиминиране
Екскрецията в урината е основният път на елиминиране на бримонидин и неговите метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Карбомер
Метилпарахидроксибензоат (E218)
Феноксиетанол
Глицерол
Титанов диоксид
Пропилен гликол
Натриев хидроксид
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
Да не се замразява

6.5 Вид и съдържание на опаковката

[2 g]
Пластмасови туби, ламинирани с полиетилен (PE)/ алуминий (Al)/ полиетилен (PE), с накрайник от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полипропилен (PP).

[10 g; 30g]
Пластмасови туби, ламинирани с полиетилен (PE)/ алуминий (Al)/ полиетилен (PE), с накрайник от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полипропилен (PP), защитена от отваряне от деца.

Или

[2 g]
Пластмасови туби от многослоен (вид ламинат) полиетилен (PE)/кополимер/алуминий (Al)/кополимер/полиетилен (PE), с накрайник от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полиетилен (PE), защитена от отваряне от деца.

[10 g; 30 g]
Пластмасови туби от многослоен (вид ламинат) полиетилен (PE)/кополимер/алуминий (Al)/кополимер/полиетилен (PE), с накрайник от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полипропилен (PP), защитена от отваряне от деца.

Количества в една опаковка: 1 туба с 2 g, 10 g или 30 g.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin – La Défense 4
La Défense Cedex 92927
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Пластмасови туби, ламинирани с полиетилен (PE)/алуминий (Al)/полиетилен (PE):
EU/1/13/904/001
EU/1/13/904/002
EU/1/13/904/003

Пластмасови туби от многослоен полиетилен (PE)/алуминий (Al)/кополимер/полиетилен (PE):
EU/1/13/904/004
EU/1/13/904/005
EU/1/13/904/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu/.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Laboratoires Galderma
Z.I. Montdésir
74540 Alby-sur-Chéran
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание за многократно отпускане.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР*)***

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).