Annex I

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

Scientific conclusions

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

On the basis of 33 cumulative cases (26 medically-confirmed) of liver disorders with compatible time to onset and a positive dechallenge in 17 cases, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) agreed on the inclusion of the adverse drug reaction (ADR) “drug-induced liver injury” together with a warning prompting patients to stop treatment if signs and symptoms of liver injury develop in the product information There were also three sentinel cases (one published as case report, Efe et al, 2011) in support of a causal association between thiocolchicoside and hepatitis.

In addition, on the basis of a published case report (Caimmi et al, 2012) and additional Eudravigilance data the PRAC also concluded on the possible causal association between the use of thiocolchicoside and the occurrence of anaphylactic reactions thereby recommending the addition of this ADR to the product information.

Lastly, the PRAC also concluded that the cumulative weighted evidence from spontaneous reporting, pre-clinical studies and literature reporting is consistent with a causal association between thiocolchicoside and convulsion, in particular in patients with epilepsy or those at risk for seizures, therefore recommending the inclusion of convulsions in the product information.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the Lead Member State considered that changes to the product information of medicinal products thiocolchicoside, 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 thiocolchicoside the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) thiocolchicoside 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 thiocolchicoside are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

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

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

Summary of Product Characteristics (for systemic formulations only)

- Section 4.4

A warning should be added as follows:

Postmarketing cases of liver injury have been reported with thiocolchicoside. Severe cases (i.e. fulminant hepatitis) have been reported in patients concomitantly taking NSAIDs or paracetamol. Patients should be advised to stop treatment and contact their doctor if signs and symptoms of liver injury develop (see Section 4.8).

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added:

- under the SOC Immune system disorders with frequency not known*: **anaphylactic reactions**

- under the SOC Hepatobiliary disorders with a frequency not known: **drug-induced liver injury (see Section 4.4).**

- under the SOC Nervous system disorders with a frequency not known: **convulsions (see Section 4.4).**

unless another frequency is already reported in the PI

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

Section 2. What you need to know before you take <product>

Warnings and precautions

If you observe any symptoms that may indicate liver injury during the treatment with <product name> (e. g. loss of appetite, nausea, vomiting, abdominal discomfort, fatigue, dark urine, jaundice, pruritus) you should discontinue intake/use of <product name> and seek medical advice immediately if any such symptoms occur.

You should tell your doctor if you have any of the following:

[…]

seizure

Section 4. Possible side effects

Frequency not known*: serious allergic reactions

Frequency not known: inflammation of the liver (hepatitis) (See section 2)

Frequency not known: convulsions (See section 2)

unless another frequency is already reported in the PI

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	March 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	15 May 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	14 July 2016

APPENDIX I

PRAC PSUR Assessment Report

Приложение I

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

Научни заключения

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

Въз основа на 33 кумулативни случая (26 медицински потвърдени) на чернодробни нарушения със съответстващо време на поява и отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на лечението при 17 случая, Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) постигна съгласие за включване в продуктовата информация на нежеланата лекарствена реакция (НЛР) „лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане", заедно с предупреждение, към пациентите да спрат лечението, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно увреждане. Установени са също три сентинелни случая (един, публикуван като съобщение за нежелана реакция, Efe и сътр., 2011) в подкрепа на наличието на причинно-следствена връзка между тиоколхикозид и появата на хепатит.

Освен това, въз основа на публикувано съобщение за нежелана реакция (Caimmi и сътр., 2012) и допълнителни данни от Eudravigilance, PRAC заключи, че съществува вероятна причинно-следствена връзка между употребата на тиоколхикозид и появата на анафилактични реакции, и препоръчва добавяне на тази НЛР към продуктовата информация.

Също така PRAC направи заключението, че кумулативните доказателства от спонтанни съобщения, предклинични проучвания и литературни съобщения са в съответствие с причинно-следствената връзка между тиоколхикозид и гърчове, особено при пациенти с епилепсия или тези с риск от гърчове, поради което се препоръчва включването на „гърчове" в продуктовата информация.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, водещата държава-членка счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи тиоколхикозид, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за тиоколхикозид, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество тиоколхикозид е непроменено при спазване на предложените промени в продуктовата информация.

CMDh стига до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, намиращи се в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъдат променени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи тиоколхикозид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да се направи съответна промяна в условията на разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктовата информация на лекарствените продукти, разрешени по национална процедура

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (нов текст **подчертан и с удебелен шрифт,** изтрит текст ~~зачеркнат~~)

Кратка характеристика на продукта (само за лекарствените форми за системно приложение)

- Точка 4.4

Трябва да се добави следното предупреждение:

Има съобщения за чернодробно увреждане при употреба на тиоколхикозид в постмаркетинговия период. Съобщени са тежки случаи (т.е. фулминантен хепатит) при пациенти, които са на съпътстващо лечение с НСПВС или парацетамол. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението и да се свържат със своя лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно увреждане (вж. точка 4.8).

- Точка 4.8

Трябва да се добавят следните нежелани реакции:

- под СОК Нарушения на имунната система, с неизвестна честота*: **анафилактична реакция**

- под СОК Хепатобилиарни нарушения, с неизвестна честота: **лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).**

- под СОК Нарушения на нервната система, с неизвестна честота: **гърчове (вж. точка 4.4).**

****освен ако вече не е съобщена друга честота в продуктовата информация***

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (нов текст **подчертан и с удебелен шрифт,** изтрит текст ~~зачеркнат~~)

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <продукт>

Предупреждения и предпазни мерки

Ако наблюдавате някакви симптоми, които могат да показват чернодробно увреждане по време на лечението с <име на продукта> (напр. загуба на апетит, гадене, повръщане, дискомфорт в корема, умора, тъмна урина, жълтеница, сърбеж), трябва да прекратите приема/употребата на <име на продукта> и да потърсите незабавно медицинска помощ при поява на такива симптоми.

Трябва да информирате Вашия лекар, ако имате някое от следните:

[…]

гърчове

Точка 4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота*: сериозни алергични реакции

С неизвестна честота: възпаление на черния дроб (хепатит) (вижте точка 2)

С неизвестна честота: гърчове (вижте точка 2)

**** освен ако вече не е съобщена друга честота в продуктовата информация***

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението на CMDh:	март 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	15 май 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 юли 2016 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Оценъчен доклад на PRAC относно ПАДБ

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) thiokolchikosidu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě celkem 33 případů (26 medicínsky potvrzených) poškození jater s možnou časovou souvislostí s podáním přípravku a vymizením nežádoucího účinku po vysazení u 17 případů, výbor PRAC rozhodl, že je třeba doplnit do informací o přípravku nežádoucí reakci „polékové poškození jater" společně s upozorněním o nutnosti ukončit léčbu pokud se objeví příznaky a symptomy signalizující poškození jater. Byly také hlášeny 3 výstražné případy (jeden publikovaný jako kazuistika, Efe et al, 2011) podporující kauzální souvislost mezi thiokolchikosidem a hepatitidou.

Výbor PRAC dále rozhodl, aby na základě publikované kasuistiky (Caimmi et al, 2012) a dalších dat v Eudravigilance o kauzální souvislosti mezi užitím thiokolchikosidu a případech anafylaktických reakcí, byl tento nežádoucí účinek přidán do informací o přípravku.

Výbor PRAC rovněž doporučuje doplnit křeče do informací o přípravku, na základě důkazů ze spontánních hlášení, preklinických studií a hlášení z literatury, které potvrzují kauzální souvislost mezi thiokolchikosidem a křečemi, především u pacientů s epilepsií nebo se zvýšeným rizikem rozvoje křečí.

Na základě dat prezentovaných v revidované zprávě PSUR vedoucí členský stát (LMS) usoudil, že je třeba provést změny v informacích o přípravku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se thiokolchikosidu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku thiokolchikosid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

Příloha II

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

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

Souhrn údajů o přípravku (pouze pro systémové lékové formy)

- Bod 4.4

Má být vloženo následující upozornění:

V souvislosti s thiokolchikosidem bylo v rámci postmarketingových hlášení uvedeno poškození jater. Závažné případy (tj. fulminantní hepatitida) byly hlášeny u pacientů současně užívajících NSAID nebo paracetamol. Pacienti mají být upozorněni, že je nutné ukončit léčbu a kontaktovat svého lékaře, jakmile se objeví známy a příznaky poškození jater (viz bod 4.8).

- Bod 4.8

Má být doplněn následující nežádoucí účinek:

- do třídy orgánových systémů Poruchy imunitního systému s frekvencí není známo*: **anafylaktické reakce**

- do třídy orgánových systémů Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí není známo: polékové **poškození jater (viz bod 4.4).**

- do třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému s frekvencí není známo: **křeče (viz bod 4.4).**

pokud již není zmíněno v informaci o přípravku s jinou frekvencí

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

Upozornění a opatření

Pokud se u Vás objeví během léčby přípravkem <název přípravku> jakékoliv příznaky, které mohou znamenat poškození jater (např. ztráta chuti, pocit na zvracení, zvracení, nepříjemné pocity v oblasti břicha, únava, tmavá moč, žloutenka, svědění), přestaňte užívat/používat přípravek <název přípravku> a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se kterýkoliv z těchto příznaků objeví.

Informujte svého lékaře, pokud máte některý z následujících stavů:

[…]

křeče

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo*: závažné alergické reakce

Není známo: zánět jater (hepatitida) (viz bod 2)

Není známo: křeče (viz bod 2)

pokud již není zmíněno v informaci o přípravku s jinou frekvencí

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh březnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	15. května 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14. července 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

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

På basis af 33 kumulative tilfælde (26 medicinsk bekræftede) af leversygdomme med kompatibelt time to onset og en positiv dechallenge i 17 tilfælde, blev Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) enige om at tilføje bivirkningen "lægemiddelinduceret leverskade" sammen med en advarsel, der i produktinformationen opfordrer patienten til at stoppe behandlingen, hvis der udvikles tegn og symptomer på leverskade. Der var også tre uventede tilfælde (en publiceret som case report, Efe et al, 2011), der supporterede en kausal sammenhæng mellem thiocolchicosid og hepatitis.

Desuden konkluderede PRAC, på basis af en publiceret case report, (Caimmi et al, 2012) og yderligere Eudravigilance data, at der er en mulig kausal sammenhæng mellem brugen af thiocolchicosid og forekomsten af anafylaktiske reaktioner, hvorfor det anbefales at tilføje denne bivirkning i produktinformationen.

Endelig konkluderede PRAC endvidere, at den kumulativt vægtede evidens fra spontan rapportering, prækliniske studier og litteraturrapportering er i overensstemmelse med en kausal sammenhæng mellem thiocolchicosid og kramper, særligt hos patienter med epilepsi eller dem, der er i risiko for at få anfald, hvorfor det anbefales, at inkludere kramper i produktinformationen.

På baggrund af data præsenteret i de anmeldte PSUR(s), har den ledende medlemsstat derfor vurderet, at ændringer til produktinformationen, for lægemidler indeholdende thiocolchicosid, var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

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

Bilag II

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

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

Produktresumé

- Punkt 4.4

En advarsel bør tilføjes som følger:

Postmarketing tilfælde af leverskade er blevet rapporteret med thiocolchicosid. Alvorlige tilfælde (dvs. fulminant hepatitis) er blevet rapporteret hos patienter, som samtidig har taget NSAID'er eller paracetamol. Patienter skal informeres om at stoppe behandlingen og kontakte deres læge, hvis tegn og symptomer på leverskade udvikles (se punkt 4.8).

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes:

- Under SOC Immunsystemet med frekvensen ikke kendt*: **anafylaktiske reaktioner**
- Under SOC Lever og galdeveje med frekvensen ikke kendt: **lægemiddelinduceret leverskade (se punkt 4.4).**
- Under SOC Nervesystemet med frekvensen ikke kendt: **kramper (se punkt 4.4).**

medmindre anden frekvens allerede er anført i produktinformationen

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

Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage {X}

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis du oplever symptomer under behandlingen med {X}, der kunne tyde på leverskade (f.eks. appetitløshed, kvalme, opkastning, ubehag i maven, udmattethed, mørk urin, gulsot, hudkløe), skal du stoppe med behandlingen/at tage {X} og starks søge læge, hvis nogen af symptomerne opstår.

Du skal tale med lægen, hvis du oplever noget af følgende:

[…]

Anfald

Afsnit 4. Bivirkninger

Frekvens ikke kendt*: Alvorlige allergiske reaktioner

Frekvens ikke kendt*: Betændelse i leveren (hepatitis) (se afsnit 2)

Frekvens ikke kendt*: Kramper (se afsnit 2)

medmindre anden frekvens allerede er anført i produktinformationen

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Marts 2016 CMDh møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. maj 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	14. juli 2016

APPENDIX I

PRAC PSUR Assessment Report

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Thiocolchicosid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Basierend auf 33 kumulativen Fällen von Lebererkrankungen mit zeitlich passendem Zusammenhang zu einer Thiocolchicosidanwendung, von denen 26 Fälle medizinisch bestätigt wurden und bei 17 Fällen nach Absetzen des Arzneimittels eine Besserung eintrat, hat der Pharmakovigilanzausschuss für Risikobewertung (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der Aufnahme der Nebenwirkung „arzneimittelbedingter Leberschaden“ in die Produktinformationstexte zugestimmt, zusammen mit einem Warnhinweis, dass Patienten die Behandlung sofort abbrechen sollen, wenn Anzeichen oder Symptome eines Leberschadens auftreten.
Es wurden auch 3 Fälle berichtet (von denen einer als Fallbericht veröffentlicht wurde, Efe *et al*, 2011), die auf einen Kausalzusammenhang zwischen Thiocolchicosid und Hepatitis hinweisen.

Darüber hinaus hat der PRAC entschieden, dass auf Grund eines veröffentlichten Fallberichts (Caimmi *et al*, 2012) und weiterer Eudravigilance-Daten ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Thiocolchicosid und dem Auftreten anaphylaktischer Reaktionen möglich ist und daher die Aufnahme dieser Nebenwirkung in die Produktinformationstexte empfohlen.

Schließlich hat der PRAC beschlossen, dass die kumulativ gewichtete Evidenz aus Spontanberichten, präklinischen Studien und Literaturberichten im Einklang mit einem kausalen Zusammenhang zwischen Thiocolchicosid und dem Auftreten von Konvulsionen steht, insbesondere bei Patienten mit Epilepsie oder einem Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen. Daher wird empfohlen, Krampfanfälle als Nebenwirkung in die Produktinformationstexte aufzunehmen.

In Hinblick auf die in dem PSUR bewerteten Daten hat daher der das Verfahren leitende Mitgliedsstaat entschieden, dass Änderungen der Produktinformationstexte für Arzneimittel, die Thiocolchicosid enthalten, erforderlich 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 Thiocolchicosid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Thiocolchicosid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

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

Anhang II

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

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

Fachinformation (nur für systemische Formulierungen)

- Abschnitt 4.4

Der folgende Warnhinweis sollte aufgenommen werden:

Nach der Markteinführung wurde unter der Anwendung von Thiocolchicosid über Fälle von Leberschäden berichtet. Schwere Fälle (insbesondere fulminante Hepatitis) wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig NSAR oder Paracetamol angewendet haben. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung abzubrechen und Ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen oder Symptome eines Leberschadens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten aufgenommen werden:

– unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Immunsystems mit der Häufigkeit nicht bekannt*: **anaphylaktische Reaktionen**

– unter der Systemorganklasse Leber- und Gallenerkrankungen mit der Häufigkeit nicht bekannt: **arzneimittelbedingter Leberschaden (siehe Abschnitt 4.4)**

– unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems mit der Häufigkeit nicht bekannt: **Konvulsionen (siehe Abschnitt 4.4)**

*es sei denn, in der Produktinformation ist bereits eine andere Häufigkeitskategorie angegeben.

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

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von < Handelsname > beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Wenn Sie während der Anwendung von < Handelsname > Anzeichen eines Leberschadens feststellen (wie z. B. Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchbeschwerden, Müdigkeit, dunkel gefärbter Urin, Gelbsucht, Juckreiz) sollten Sie die Einnahme/Anwendung von <Handelsname> abbrechen und sofort ärztlichen Rat einholen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Handelsname> <einnehmen> <anwenden>,
[…]
- **wenn Sie an Krampfanfällen leiden**

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt*: schwere allergische Reaktionen

Häufigkeit nicht bekannt: Leberentzündung (Hepatitis) (siehe Abschnitt 2.)

Häufigkeit nicht bekannt: Krampfanfälle (siehe Abschnitt 2.).

*es sei denn, in der Produktinformation ist bereits eine andere Häufigkeitskategorie angegeben.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	15. Mai 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14. Juli 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Με βάση 33 συγκεντρωτικά περιστατικά (26 ιατρικά επιβεβαιωμένα) ηπατικών διαταραχών με συμβατό χρόνο έναρξης και υποχώρηση μετά από διακοπή του φαρμάκου (dechallenge) σε 17 περιστατικά, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) συμφώνησε να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες του προϊόντος η ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR) «φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη» μαζί με μία προειδοποίηση που θα παρακινεί τους ασθενείς να διακόψουν τη θεραπεία εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Υπήρξαν επίσης τρία περιστατικά-δείκτες (το ένα δημοσιεύθηκε ως αναφορά περιστατικού, Efe et al, 2011) που υποστηρίζουν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ θειοκολχικοσίδης και ηπατίτιδας.

Επιπλέον, με βάση μία δημοσιευθείσα αναφορά περιστατικού (Caimmi et al, 2012) και επιπρόσθετα δεδομένα στο Eudravigilance, η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα της πιθανής ύπαρξης αιτιολογικής συσχέτισης ανάμεσα στη χρήση της θειοκολχικοσίδης και στην εμφάνιση αναφυλακτικών αντιδράσεων, συνιστώντας, κατά συνέπεια, την προσθήκη αυτής της ADR στις πληροφορίες του προϊόντος.

Τέλος, η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι τα αθροιστικά σταθμισμένα στοιχεία από τις αυθόρμητες αναφορές, τις προκλινικές μελέτες και τις βιβλιογραφικές αναφορές συνάδουν με την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης ανάμεσα στη θειοκολχικοσίδη και στην πρόκληση σπασμών, ιδίως σε ασθενείς με επιληψία ή ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για επιληπτικές κρίσεις, συνιστώντας, ως εκ τούτου, να συμπεριληφθούν οι σπασμοί στις πληροφορίες του προϊόντος.

Επομένως, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στις αξιολογηθείσες PSUR, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεώρησε ότι είναι απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θειοκολχικοσίδη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

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

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

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι **υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες,** το κείμενο προς διαγραφή με ~~γραμμή διαγράμμισης~~**)**

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (μόνο για τα συστηματικώς χορηγούμενα σκευάσματα)

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη προειδοποίηση:

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής βλάβης με θειοκολχικοσίδη μετά την κυκλοφορία του. Σοβαρά περιστατικά (δηλ. κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία και να επικοινωνούν με τον ιατρό τους εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης (βλέπε παράγραφο 4.8).

- Παράγραφος 4.8

Θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια:

- Στην Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος» με συχνότητα «μη γνωστές»*: **αναφυλακτικές αντιδράσεις**

- Στην Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» με συχνότητα «μη γνωστές»: **επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4).**

- Στην Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα «Διαταραχές του νευρικού συστήματος» με συχνότητα «μη γνωστές»: **σπασμοί (βλέπε παράγραφο 4.4)**

****εκτός εάν αναφέρεται ήδη άλλη συχνότητα στις πληροφορίες προϊόντος***

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

Παράγραφος 2: Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <προϊόν>

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα που ενδέχεται να υποδηλώνουν ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το <ονομασία προϊόντος> (π.χ. απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος, κοιλιακή δυσφορία, κόπωση, σκουρόχρωμα ούρα, ίκτερος, κνησμός) θα πρέπει να διακόψετε τη λήψη/χρήση του <ονομασία προϊόντος> και να αναζητήσετε αμέσως ιατρική συμβουλή εάν παρουσιαστεί κάποιο σύμπτωμα αυτού του είδους.

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

[…]

επιληπτική κρίση

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα μη γνωστή*: σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις

Συχνότητα μη γνωστή: φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα) (βλέπε παράγραφο 2)

Συχνότητα μη γνωστή: σπασμοί (βλέπε παράγραφο 2)

***εκτός εάν αναφέρεται ήδη άλλη συχνότητα στις πληροφορίες προϊόντος**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh το Μάρτιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαΐου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	14 Ιουλίου 2016

ΠΡΟΣΑΡΤΗΜΑ Ι

Ἐκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις PSUR

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

Basándose en 33 casos acumulados (26 médicamente confirmados) de trastornos hepáticos con tiempo compatible hasta la aparición y una retirada positiva del medicamento en 17 casos, el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) está de acuerdo con la inclusión de la reacción adversa al medicamento (RAM) “daño hepático inducido por medicamentos” junto con una advertencia en la información del producto indicando a los pacientes interrumpir el tratamiento si desarrollan signos y síntomas de daño hepático. Hubo además tres casos centinelas (uno publicado como caso clínico, Efe et al, 2011) apoyando una asociación causal entre tiocolchicósido y hepatitis.

Además, basándose en un caso clínico publicado (Caimmi et al, 2012) y datos adicionales de Eudravigilance, el PRAC también concluyó en la posible asociación causal entre el uso de tiocolchicósido y la aparicion de reacciones anafilácticas, y por tanto,recomendando la inclusión de esta RAM en la información sobre el producto.

Por último, el PRAC también concluyó que la evidencia acumulada ponderada procedente de notificaciones espontáneas, estudios preclínicos y publicaciones es consistente con una asociación causal entre tiocolchicósido y convulsión, en particular en pacientes con epilepsia o con riesgo de convulsiones, por lo tanto recomienda la inclusión de de convulsiones en la información sobre el producto.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en los IPS(s) revisados, el estado miembro de referencia considera que los cambios en la información de los medicamentos que contienen tiocolchicósido estan justificados.

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

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

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

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de 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 tiocolchicósido y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

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

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

Resumen de las características del producto (sólo para formulaciones sistémicas)

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia tal y como sigue:

Se han notificado casos postcomercialización de daño hepático con tiocolchicósido. Se han notificado casos graves (es decir hepatitis fulminante) en pacientes que estaban tomando AINEs o paracetamol de forma concomitante. Se debe advertir a los pacientes interrumpir el tratamiento y contactar inmediatamente con su médico si desarrolla signos o síntomas de daño hepático (ver sección 4.8).

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa:

- Bajo el sistema de clasificación de órganos (SCO) Trastornos del sistema inmunológico con frecuencia no conocida*: **reacciones anafilácticas**
- Bajo el sistema de clasificación de órganos (SCO) Trastornos hepatobiliares con frecuencia no conocida: **daño hepático inducido por medicamentos (ver sección 4.4).**
- Bajo el sistema de clasificación de órganos (SCO) Trastornos del sistema nervioso con frecuencia no conocida: **convulsiones (ver sección 4.4).**

* ***a menos que otra frecuencia haya sido notificada en la información sobre el producto.***

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del medicamento>

Advertencias y precauciones

Si observa cualquier síntoma que pudiera indicar daño en el hígado durante el tratamiento con <nombre del medicamento> (por ej. pérdida del apetito, náuseas, vómitos, malestar abdominal, fatiga, orina oscura, ictericia, prurito) debe interrumpir la toma/uso de <nombre del medicamento> y buscar inmediatamente consejo médico si se presentan cualquiera de estos síntomas.

Consulte a su médico si presenta cualquiera de los siguientes:

[…]

convulsiones

4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida*: reacciones alérgicas graves
Frecuencia no conocida: inflamación del hígado (hepatitis) (ver sección 2)
Frecuencia no conocida: convulsiones (ver sección 2)

* ***a menos que otra frecuencia haya sido notificada en la información sobre el producto.***

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en marzo 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	15 de mayo 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14 de julio de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tiokolhikosiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kumulatiivselt 33 maksakahjustusjuhu põhjal (neist 26 meditsiiniliselt tõendatud), mis langesid ajaliselt kokku ravimi kasutamisega ning millest 17 juhul taandus kõrvaltoime pärast ravimi kasutamise lõpetamist, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteabesse tuleb kõrvaltoimena lisada ravimist tingitud maksakahjustus koos hoiatusega patsientidele ravi peatamiseks, kui neil tekivad maksakahjustuse nähud ja sümptomid. Tiokolhikosiidi ja maksakahjustuse vahelist põhjuslikku seost toetas ka kolm ootamatut rasket juhtu, millest ühe juhu kirjeldus on kirjanduses avaldatud (Efe jt, 2011).

Lisaks järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee kirjanduses avaldatud juhukirjelduse (Caimmi jt, 2012) ning täiendavate andmete alusel Eudravigilance andmebaasist, et tiokolhikosiidi ja anafülaktiliste reaktsioonide tekke vahel võib olla põhjuslik seos ning soovitas selle lisamist kõrvaltoimena ravimteabesse.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas samuti, et kogu kaalutud tõendusmaterjal spontaansetest kõrvaltoime teatistest, prekliinilistest uuringutest ja erialakirjandusest on kooskõlas tiokolhikosiidi ja krambihoogude vahelise põhjusliku seosega, eriti epilepsiaga või krampidest ohustatud patsientidel, ning soovitas seetõttu krambihoogude lisamist kõrvaltoimena ravimiteabesse.

Hinnatud perioodilistes ohutusaruannetes sisalduva teabe alusel otsustas hindamist juhtiv liikmesriik, et muutused tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovituse alused

Tiokolhikosiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tiokolhikosiidi sisaldavatele ravimitele, soovitab vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubades.

II lisa

Muutused riikliku müügiloaga ravimpreparaatide ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes
(uus tekst on **allajoonitud ja jämedas kirjas**, kustutatud tekst on ~~läbijoonitud~~)

Ravimi omaduste kokkuvõte (ainult süsteemsed ravimvormid)

Lõik 4.4

Tuleb lisada järgnev hoiatus:

Turuletulekujärgselt on teatatud maksakahjustuse juhtudest tiokolhikosiidiga. Samaaegselt MSPVA-sid või paratsetamooli võtvatel patsientidel on teatatud rasketest juhtudest (st fulminantne hepatiit). Patsientidele tuleb anda juhised, et nad peataksid ravi ja võtaks ühendust arstiga, kui neil tekivad maksakahjustuse nähud ja sümptomid (vt lõik 4.8).

Lõik 4.8

Tuleb lisada järgnevad kõrvaltoimed:

- organsüsteemi klassi Immuunsüsteemi häired sagedusmääratlusega teadmata*: **anafülaktilised reaktsioonid**;
- organsüsteemi klassi Maksa ja sapiteede häired, sagedusmääratlusega teadmata: **ravimist tingitud maksakahjustus (vt lõik 4.4)**.
- organsüsteemi klassi Närvisüsteemi häired, sagedusmääratlusega teadmata: **krambihood (vt lõik 4.4)**.

* välja arvatud juhul, kui ravimiteabes sisaldub juba teine sagedusmääratlus.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes
(uus tekst on **allajoonitud ja jämedas kirjas**, kustutatud tekst on ~~läbijoonitud~~)

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist
Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Kui te ravi ajal [ravimiga] märkate endal ükskõik millist sümptomit, mis võib viidata maksakahjustusele (nt söögiisu kaotus, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, nõrkus, tume uriin, naha ja silmavalgete kollasus, sügelus), peate lõpetama [ravimi] võtmise ja pöörduma otsekohe arsti vastuvõttu.

Te peate teavitama oma arsti, kui teil on ükskõik mis järgnevast loetelust:
[…]
Krambid

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed
Sagedus teadmata*: tõsised allergilised reaktsioonid
Sagedus teadmata: maksapõletik (hepatiit; vt lõik 2)
Sagedus teadmata: krambihood (vt lõik 2)
* välja arvatud juhul, kui ravimiteabes sisaldub juba teine sagedusmääratlus.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi koosolek märtsis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15. mai 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14. juuli 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) arviointiraportin tiokolkikosidia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR) tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

33 kumulatiivisen maksasairaustapauksen perusteella, joista 26 oli lääketieteellisesti vahvistettuja Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) päätti, että tuotetietoihin lisätään haittavaikutus ”lääkkeen aiheuttama maksavaurio” ja varoitus, jossa potilasta kehotetaan keskeyttämään hoito, jos hänelle ilmaantuu maksavaurion merkkejä tai oireita. Näistä 33 tapauksesta seitsemällätoista oli ajallinen yhteys tiokolkikosidihoitoon ja maksasairaus lievittyi, kun hoito lopetettiin. Lisäksi kolme seurattavaa altistustapausta (yksi julkaistu tapausselostus, Efe ym. 2011) tukivat tiokolkikosidin ja hepatiitin välistä syy-yhteyttä.

Julkaistun tapausselostuksen (Caimmi ym. 2012) ja EudraVigilance -lisätietojen perusteella PRAC myös katsoi, että tiokolkikosidin käytön ja anafylaktisten reaktioiden ilmaantumisen välillä on mahdollinen syy-yhteys, ja suositteli siksi tämän haittavaikutuksen lisäämistä tuotetietoihin.

Lopuksi PRAC myös katsoi, että spontaaneista ilmoituksista, prekliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuusraporteista saatu kumulatiivinen painotettu näyttö tukee tiokolkikosidin ja kouristusten välistä syy-yhteyttä, erityisesti epileptikoilla tai potilailla, joilla on kouristuskohtausriski, ja se siksi suositteli kouristusten lisäämistä tuotetietojen haittavaikutuksiin.

Näin ollen viitejäsenvaltio katsoi, että tarkastelluissa määräaikaisissa turvallisuusraporteissa esitetyn tiedon perusteella muutokset tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Tiokolkikosidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on suotuisa, 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 muita tiokolkikosidia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto (vain systeemiset lääkemuodot)

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

Tiokolkikosidin käytön yhteydessä on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen maksavauriotapauksia. Vaikeita tapauksia (fulminantti hepatiitti) on raportoitu potilailla, jotka ovat samanaikaisesti käyttäneet ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) tai parasetamolia. Potilasta on kehotettava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu maksavaurion merkkejä ja oireita (ks. kohta 4.8).

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä:

- elinjärjestelmään ”Immuunijärjestelmä”, esiintymistiheys tuntematon*: **anafylaktiset reaktiot**

- elinjärjestelmään ”Maksa ja sappi”, esiintymistiheys tuntematon: **lääkkeen aiheuttama maksavaurio (ks. kohta 4.4)**

- elinjärjestelmään ”Hermosto”, esiintymistiheys tuntematon: **kouristukset (ks. kohta 4.4)**

****ellei tuotetiedoissa ole aiemmin ilmoitettu muuta esiintymistiheyttä.***

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

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <valmisteen nimi>-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Jos havaitset <valmisteen nimi>-hoidon aikana maksavaurioon viittaavia oireita (esimerkiksi ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksentelua, vatsavaivoja, väsymystä, tummaa väriä virtsassa, keltaisuutta tai kutinaa), sinun on lopetettava valmisteen käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos tällaisia oireita ilmenee.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

[…]

kouristuskohtaus

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Esiintymistiheys tuntematon*: vakavat allergiset reaktiot

Esiintymistiheys tuntematon: maksatulehdus (hepatiitti) (ks. kohta 2)

Esiintymistiheys tuntematon: kouristukset (ks. kohta 2)

ellei tuotetiedoissa ole aiemmin ilmoitettu muuta esiintymistiheyttä.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuussa 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	15. toukokuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	14. heinäkuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs des modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation émis par le PRAC concernant le PSUR de thiocolchicoside, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Sur la base de 33 cas cumulés (26 médicalement confirmés) d'atteintes hépatiques dont 17 cas avec un délai d'apparition compatible et une évolution favorable à l'arrêt du traitement; le PRAC a approuvé l'ajout, dans les annexes de l'AMM du produit, de l'effet indésirable « médicament pouvant induire une atteinte hépatique » avec une mise en garde incitant les patients à arrêter le traitement si des signes et des symptômes d'atteinte hépatique se développent. Il y avait également 3 cas sentinelles (un cas publié, Efe et collaborateurs, 2011) avec un lien de causalité entre la prise de thiocolchicoside et la survenue d'une hépatite.

De plus, le PRAC a conclu sur un possible lien entre l'utilisation du thiocolchicoside et l'apparition de réactions anaphylactiques sur la base d'un cas publié (Caimmi et collaborateurs, 2012) et des données de la base de données Eudravigilance. L'ajout de cet effet indésirable a été approuvé par le PRAC.

Enfin, les données cumulatives provenant des notifications spontanés, des études pré-cliniques et de la littérature sont cohérentes avec un lien de causalité entre la prise de thiocolchicoside et la survenu de convulsions, en particulier chez les patients souffrant d'épilepsie ou à risque de convulsions ; recommandant donc l'ajout des convulsions dans le résumé des caractéristiques et la notice du produit.
Par conséquent, et au vue des données présentées dans les PSURs, l'État Membre de Référence considère que la modification des annexes de l'AMM et des conditions de l'autorisation de mise sur le marché de thiocolchicoside, sont justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques du PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au thiocolchicoside, le CMDh estime que la balance bénéfice-risque des médicaments contenant du thiocolchicoside n'est pas modifié, sous réserve de l'implémentation des modifications des annexes de l'AMM.

Le CMDh recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le thiocolchicoside sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit et de la notice

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

- **Rubrique 4.4**

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec le thiocolchicoside depuis sa commercialisation. Des cas graves (des hépatites fulminantes) ont été rapportés chez les patients prenant concomitamment des AINS ou du paracétamol. Les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin si des signes et symptômes d'atteintes hépatiques se développent (voir rubrique 4.8).

- **Rubrique 4.8**

L'effet indésirable suivant doit être ajouté :

- dans le système classe organe troubles du système immunitaire avec la fréquence indéterminée* : **réactions anaphylactiques** ;
- dans le système classe organe troubles hépatobiliaires avec la fréquence indéterminée : **atteintes hépatiques (voir rubrique 4.4)** ;
- dans le système classe organe troubles du système nerveux avec la fréquence indéterminée : **convulsions (voir rubrique 4.4)**.

*** Sauf si une autre fréquence est déjà rapportée dans l'information produit.**

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

- **Rubrique 2 : Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <produit> ?**

Avertissements et précautions

Si vous remarquez des symptômes pouvant indiquer une atteinte du foie pendant le traitement avec <nom du produit> (par exemple : perte d'appétit, nausée, vomissement, inconfort abdominal, fatigue, urine foncée, jaunisse, prurit), vous devez arrêter de prendre <nom du produit> et demander immédiatement un avis médical si l'un des symptômes apparaît.

Prévenez votre médecin si vous avez :

[…]

des convulsions

- **Rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Fréquence indéterminée *: réactions allergique grave ;

Fréquence indéterminée : atteinte du foie (hépatites) (voir rubrique 2) ;

Fréquence indéterminée : convulsions (voir rubrique 2).

*** Sauf si une autre fréquence est déjà rapportée dans l'information produit.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l’accord

Adoption de l’accord du CMDh:	Mars 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l’accord aux autorités nationales compétentes:	15 mai 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	14 juillet 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 tiokolhikozid, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju 33 kumulativna slučaja (26 medicinski potvrđena) poremećaja jetre s kompatibilnim vremenom do nastupa i povlačenjem simptoma nakon prestanka primjene lijeka (pozitivan *de-challenge*) u 17 slučajeva, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) složilo se s uključenjem nuspojave „lijekom inducirano oštećenje jetre" u informacije o lijeku zajedno s upozorenjem koje upućuje bolesnike da što prije prekinu liječenje ako se razviju znakovi i simptomi oštećenja jetre. Također, postoje još 3 upozoravajuća slučaja (jedan objavljen kao prikaz slučaja, Efe et al, 2011) koji podupiru uzročnu povezanost između tiokolhikozida i hepatitisa.

Dodatno, na temelju objavljenog prikaza slučaja (Caimmi et al, 2012) i dodatnih podataka iz Eudravigilance baze podataka, PRAC je također zaključio da je moguća uzročna povezanost između upotrebe tiokolhikozida i pojave anafilaktičkih reakcija, te je stoga preporučio dodatak ove nuspojave u informacije o lijeku.

Na kraju, PRAC je također zaključio da su kumulativni težinski dokazi, dobiveni iz spontanih prijavljivanja, pretkliničkih ispitivanja i izvješća iz literature, u skladu s uzročnom povezanošću tiokolhikozida i konvulzija, osobito u bolesnika s epilepsijom ili u onih s rizikom od napadaja, te je stoga preporučio uključenje konvulzija u informacije o lijeku.

Stoga je, s obzirom na podatke predstavljene u pregledanim izvješćima o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi), vodeća država članica smatrala da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže tiokolhikozid 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 tiokolhikozid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar tiokolhikozid 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 ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže tiokolhikozid 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 sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je **podcrtan i podebljan,** obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka (samo za formulacije za sistemsku primjenu)

- Dio 4.4

Upozorenje treba dodati kako slijedi:

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre pri primjeni tiokolhikozida nakon stavljanja lijeka u promet. Teški slučajevi (tj. fulminantni hepatitis) prijavljeni su u bolesnika koji su istodobno uzimali NSAIL-ove ili paracetamol. Treba savjetovati bolesnike da prekinu liječenje i jave se svom liječniku ako se razviju znakovi ili simptomi oštećenja jetre. (vidjeti dio 4.8).

- Dio 4.8

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave:

- Pod kategoriju organskih sustava Poremećaji imunološkog sustava s učestalošću „nepoznato"*: **anafilaktičke reakcije**
- Pod kategoriju organskih sustava Poremećaji jetre i žuči s učestalošću „nepoznato": **lijekom inducirano oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4).**
- Pod kategoriju organskih sustava Poremećaji živčanog sustava s učestalošću „nepoznato": **konvulzije (vidjeti dio 4.4).**

**** osim ako druga učestalost već nije prijavljena u informacijama o lijeku***

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

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <lijek>

Upozorenja i mjere opreza

Ako primijetite bilo koji simptom koji može ukazati na oštećenje jetre tijekom liječenja <lijekom> (npr. gubitak apetita, mučninu, povraćanje, nelagodu u trbuhu, umor, taman urin, žuticu, svrbež) trebate prekinuti uzimanje/primjenu <lijeka> i odmah potražiti liječnički savjet ako se pojavi bilo koji takav simptom.

Obavijestite svoga liječnika ako imate nešto od sljedećeg:

[...]

Napadaji

Dio 4. Moguće nuspojave

Nepoznata učestalost*: ozbiljne alergijske reakcije

Nepoznata učestalost: upala jetre (hepatitis) (Vidjeti dio 2)

Nepoznata učestalost: konvulzije (Vidjeti dio 2)
osim ako druga učestalost već nije prijavljena u informacijama o lijeku

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u ožujku 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. svibnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	14. srpnja 2016

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a tiokolkikozid-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

33 (26 orvosilag igazolt), a kialakulás idejére nézve a kezeléssel összefüggésbe hozható és a 17 esetben pozitív dechallenge-el (gyógyulás a gyógyszer leállítását követően) bíró májbetegség halmozott esetei alapján a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottság (PRAC) egyetértett abban, hogy a kísérőiratokba bevezetésre kerüljön a „gyógyszer- indukálta májkárosodás" mellékhatás, azzal a figyelmeztetéssel együtt, mely a betegeket a kezelés sürgős leállítására kéri, ha májkárosodás jelei vagy tünetei alakulnak ki. Volt három, a tiokolkikozid és hepatitis közötti ok-okozati összefüggést alátámasztó riasztó eset (sentinel case) is (egyet esettanulmányként publikáltak, Efe és mtsai, 2011).

Ezen kívül, egy publikált esettanulmány (Caimmi és mtsai, 2012) és az Eudravigilance adatai alapján a PRAC azt a következtetést vonta le, hogy lehetséges az ok-okozati összefüggés a tiokolkikozid alkalmazása és az anaphylaxiás reakciók előfordulása között, ezért a kísérőiratok kiegészítését javasolja ezzel a mellékhatással.

Végül pedig, a PRAC még arra a következtetésre jutott, hogy a spontán mellékhatás jelentésekből, a preklinikai vizsgálatokból és a szakirodalmi közlésekből származó összesített, súlyozott bizonyítékok meggyőzőek a tiokolkikozid és a konvulzió közötti ok-okozati összefüggés vonatkozásában, különösen az epilepsziában szenvedő vagy a görcsrohamok előfordulása kockázatának kitett betegeknél, ezért a konvulzió felvételét javasolja a kísérőiratokba.

Ezért, az értékelt időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben (PSUR) rendelkezésre álló adatok alapján a Vezető Tagállam indokoltnak tartja módosítások végrehajtását a tiokolkikozid-ot tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

A tiokolkikozid-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a tiokolkikozid hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, tiokolkikozid-ot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (<u>az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve</u>, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás (csak szisztémás alkalmazás esetén)

- 4.4 pont

A következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

<u>A forgalomba hozatalt követően májkárosodás esetei jelentették tiokolkikozid-kezelés kapcsán. Súlyos (azaz fulmináns hepatitis) eseteket jelentettek egyidejűleg nem szteroid gyulladáscsökkentőket vagy paracetamolt szedő betegeknél. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy hagyják abba a kezelést és keressék fel kezelőorvosukat, ha májkárosodás jelei vagy tünetei jelentkeznek (lásd 4.8 pont).</u>

- 4.8 pont

A következő mellékhatással kell kiegészíteni:

- az Immunrendszeri betegségek és tünetek szervrendszeri kategória alá nem ismert gyakorisággal*: **<u>anaphylaxiás reakciók</u>**

- a Máj- és epebetegségek, illetve tünetek szervrendszeri kategória alá nem ismert gyakorisággal: **<u>gyógyszer-indukálta májkárosodás (lásd 4.4 pont)</u>**

- az Idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszeri kategória alá nem ismert gyakorisággal: **<u>konvulziók (lásd 4.4 pont)</u>**

<u>*hacsak egy másik gyakoriságot már nem jelentettek a kísérőiratokban.</u>

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

2. Tudnivalók a tiokolkikozid alkalmazása előtt

[…]
Figyelmeztetések és óvintézkedések

<u>Ha a <termék neve>-kezelés során bármilyen olyan tünetet észlel, mely májkárosodásra utalhat (például étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi diszkomfort, fáradékonyság, sötét színű vizelet, sárgaság, viszketés) hagyja abba a <termék neve> szedését/alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek a tünetek jelentkeznek.</u>

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

[…]

<u>görcsroham</u>

4. Lehetséges mellékhatások

<u>Gyakoriság nem ismert*: súlyos allergiás reakciók</u>

Gyakoriság nem ismert: májgyulladás (hepatitisz) (lásd 2. pont)

Gyakoriság nem ismert: görcsrohamok (lásd 2. pont)

**** hacsak egy másik gyakoriságot már nem jelentettek a kísérőiratokban.***

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. március CMDh ülés.
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. május 15.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. július 14.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Á grundvelli 33 uppsafnaðra tilvika (26 læknisfræðilega staðfest) lifrarkvilla með samsvarandi tíma þar til þau komu fram og í 17 tilvikum gengu þau til baka eftir stöðvun meðferðar, var lyfjagátarnefndin (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) sammála um að bæta í lyfjaupplýsingarnar aukaverkuninni „lifrarskemmdir af völdum lyfja“ ásamt varnaðarorðum til sjúklinga um að stöðva meðferð ef einkenni lifrarskemmda koma fram. Einnig hafa komið fram þrjú alvarleg tilvik (eitt var birt sem tilfellarannsókn, Efe et al, 2011) sem styðja orsakatengsl milli thiocolchicosids og lifrarbólgu.

Að auki, á grundvelli birtrar tilfellarannsóknar (Caimmi et al, 2012) og viðbótarupplýsinga úr Eudravigilance gagnagrunninum, komst PRAC að þeirri niðurstöðu að möguleg orsakatengsl væru milli notkunar thicolchicoside og að bráðaofnæmisviðbrögð kæmu fram sem mælir með því að bæta þessari aukaverkun við lyfjaupplýsingarnar.

Að síðustu hefur PRAC einnig komist að þeirri niðurstöðu að samanlagt vægi gagna úr aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, forklínískum rannsóknum og birtum greinum sé í samræmi við orsakatengsl milli thiocolchicosids og krampa, sérstaklega hjá sjúklingum með flogaveiki eða þeim sem eru í hættu á að fá flog, því er ráðlagt að bæta krömpum við lyfjaupplýsingarnar.

Þess vegna í ljósi þeirra gagna sem fram koma í endurskoðuðu PSUR ákvað leiðandi landið (Lead Member State) að breytingar á samantekt á eiginleikum lyfs fyrir thiocolchicosid væru réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir thiocolchicosid telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin thiocolchicosid, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda thiocolchicosid og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður,** texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)>

Samantekt á eiginleikum lyfs (einungis lyfjaform til altækrar notkunar)

- Kafli 4.4

Bæta skal varnaðarorðum við á eftirfarandi hátt:

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum lifrarskemmda með thiocolchicosidi. Greint hefur verið frá alvarlegum tilvikum (þ.e. svæsin lifrarbólga) hjá sjúklingum sem hafa tekið samhliða bólgueyðandi gigtarlyf eða parasetamól. Ráðleggja á sjúklingum að stöðva meðferð og hafa samband við lækninn ef fram koma einkenni um lifrarskemmdir (sjá kafla 4.8).

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við:
- undir líffæraflokknum Ónæmiskerfi með tíðni ekki þekkt*: **bráðaofnæmisviðbrögð**
- undir líffæraflokknum Lifur og gall með tíðni ekki þekkt: **lifrarskemmdir af völdum lyfja (sjá kafla 4.4).**
- undir líffæraflokknum Taugakerfi með tíðni ekki þekkt: **krampar (sjá kafla 4.4).**
nema þegar sé greint frá annarri tíðni í lyfjaupplýsingunum.

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

Kafli 2 Áður en byrjað er að nota <lyfjaheiti>

Varnaðarorð og varúðarreglur
Ef þú tekur einhverjum einkennum sem gætu bent til lifrarskemmda meðan á meðferð með <lyfjaheiti> stendur (t.d. missir matarlyst, ógleði, uppköst, óþægindi í kvið, þreyta, dökkt þvag, gula, kláði) skaltu hætta inntöku/notkun <lyfjaheiti> og leita tafarlaust ráða hjá lækni ef einhver slík einkenni koma fram.

Þú skalt segja lækninum frá því ef þú hefur eitthvað af eftirfarandi:
[…]
flog
Kafli 4 Hugsanlegar aukaverkanir
Tíðni ekki þekkt*: alvarleg ofnæmisviðbrögð
Tíðni ekki þekkt: bólga í lifur (lifrarbólga) (sjá kafla 2)
Tíðni ekki þekkt: krampar (sjá kafla 2)
nema þegar sé greint frá annarri tíðni í lyfjaupplýsingunum.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur mars 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	15. maí 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	14. júlí 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 (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) relativi alla tiocolchicoside, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base di 33 casi in tutto (26 confermati da un punto di vista medico) di disturbi epatici con un tempo di insorgenza compatibile e la loro riduzione/scomparsa dopo sospensione di tiocolchicoside (dechallenge positivo) in 17 casi, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) ha approvato l'aggiunta della reazione avversa (ADR) "danno epatico indotto dal medicinale" insieme ad un' avvertenza nelle informazioni del prodotto che suggerisce ai pazienti di interrompere il trattamento se sviluppano segni e sintomi di danno epatico. Ci sono stati anche tre casi sentinella (uno pubblicato come case report, Efe et al, 2011) a sostegno di una associazione causale tra tiocolchicoside ed epatite.

Inoltre, sulla base di un caso clinico pubblicato (Caimmi et al, 2012) e di ulteriori dati in Eudravigilance il PRAC ha anche dedotto una possibile associazione causale tra l'uso di tiocolchicoside e la comparsa di reazioni anafilattiche raccomandando quindi l'aggiunta di questa ADR nelle informazioni sul prodotto.

Infine, il PRAC ha anche concluso che le evidenze complessive valutate da segnalazioni spontanee, studi pre-clinici e articoli di letteratura sono coerenti con un'associazione causale tra tiocolchicoside e convulsioni, in particolare nei pazienti con epilessia o in quelli a rischio di crisi epilettiche, quindi, raccomandando l'inclusione di convulsioni nelle informazioni sul prodotto.

Pertanto, alla luce dei dati presentati negli PSUR esaminati, lo Stato membro di riferimento ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti tiocolchicoside fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tiocolchicoside il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo tiocolchicoside sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti tiocolchicoside attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (solo per formulazioni sistemiche)

- Paragrafo 4.4

Un avvertenza dove essere aggiunta come segue:

Casi di danno epatico sono stati riportati dopo la commercializzazione di tiocolchicoside. Casi gravi (cioè epatite fulminante) sono stati riportati in pazienti che assumevano in concomitanza FANS o paracetamolo. I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico se sviluppano segni e sintomi di danno epatico (vedere paragrafo 4.8).

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta:
- sotto Disturbi del sistema immunitario con frequenza non nota *: **reazioni anafilattiche**
- sotto Patologie epatobiliari con una frequenza non nota: **danno epatico indotto dal medicinale (vedere paragrafo 4.4).**
- sotto Patologie del sistema nervoso con una frequenza non nota: **convulsioni** (**vedere paragrafo 4.4).**

**** a meno che un'altra frequenza sia già riportata nelle Informazioni sul Prodotto***

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

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di usare <Prodotto>

Avvertenze e precauzioni

Se lei osserva sintomi che possono indicare danno del fegato durante il trattamento con <nome del prodotto> (per esempio, perdita di appetito, nausea, vomito, dolori addominali, stanchezza, urine scure, ittero, prurito) deve interrompere l'assunzione / uso di <nome del prodotto> e consultare immediatamente il medico se compare qualcuno di questi sintomi.

Deve informare il medico se avverte uno dei seguenti sintomi:
[...]
crisi epilettiche

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota *: reazioni allergiche gravi
Frequenza non nota: infiammazione del fegato (epatite) (vedere paragrafo 2)
Frequenza non nota: convulsioni (vedere paragrafo 2)

**** a meno che un' altra frequenza sia già riportata nelle Informazioni sul Prodotto***

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di marzo 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15 maggio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14 luglio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Remiantis 33 kumuliaciniais kepenų veiklos sutrikimo atvejais (26 atvejai buvo mediciniškai patvirtinti), kurie atitiko pasireiškimo laiką (17 atvejų sutrikimas palengvėjo po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo), Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*) sutiko į informacinius vaistinio preparato dokumentus įtraukti nepageidaujamą reakciją (NR) „vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas" kartu su įspėjimu pacientams nedelsiant nutraukti gydymą, jeigu atsiranda kepenų pažeidimo požymių ir simptomų. Be to, buvo trys kontroliniai (*sentinel*) atvejai (vienas paskelbtas atvejo pranešime, Efe et al, 2011), paremiantys priežastinį ryšį tarp tiokolchikozido vartojimo ir hepatito.

Be to, remiantis paskelbtu atvejo pranešimu (Caimmi et al, 2012) ir papildomais *Eudravigilance* duomenimis, *PRAC* padarė išvadą, kad galimas priežastinis ryšys tarp tiokolchikozido vartojimo ir anafilaksinių reakcijų pasireiškimo, ir todėl rekomendavo į informacinius vaistinio preparato dokumentus įtraukti šią NR.

Galiausiai, *PRAC* padarė išvadą, kad besikaupiantys svarūs įrodymai, gauti iš spontaninių pranešimų, ikiklinikinių tyrimų ir mokslinės literatūros pranešimų, rodo priežastinį ryšį tarp tiokolchikozido vartojimo ir traukulių pasireiškimo, ypač pacientams, kurie serga epilepsija arba kuriems yra traukulių rizika, ir todėl rekomendavo įtraukti traukulius į informacinius vaistinio preparato dokumentus.

Dėl to, atsižvelgdama į įvertintame PASP pateikiamus duomenis, vadovaujanti valstybė narė mano, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiokolchikozido, informacinius dokumentus.

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

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

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

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

II priedas

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

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

Preparato charakteristikų santrauka (tik sisteminio vartojimo farmacinėms formoms)

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas įspėjimas:

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką pranešta apie kepenų pažeidimo atvejus, susijusius su tiokolchikozido vartojimu. Pacientams, kurie tuo pat metu vartojo NVNU arba paracetamolio, pasireiškė sunkaus sutrikimo atvejų (t. y. žaibinis hepatitas). Pacientams būtina patarti nutraukti gydymą ir kreiptis į gydytoją, jeigu atsiranda kepenų pažeidimo požymių ir simptomų (žr. 4.8 skyrių).

- 4.8 skyrius

Būtina įtraukti šias nepageidaujamas reakcijas:

- Prie OSK Imuninės sistemos sutrikimų, dažnis nežinomas*: **anafilaksinės reakcijos.**

- Prie OSK Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų, dažnis nežinomas: **vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas (žr. 4.4 skyrių).**

- Prie OSK Nervų sistemos sutrikimų, dažnis nežinomas: **traukuliai (žr. 4.4 skyrių).**

Nebent vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose jau pateikiamas kitoks dažnis

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

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant <vaistą>

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu gydymo <vaisto pavadinimas> metu atsiras bet kokių kepenų pažeidimą galinčių rodyti simptomų (pvz., apetito netekimas, pykinimas, vėmimas, nemalonus pojūtis pilve, nuovargis, šlapimo patamsėjimas, gelta, niežėjimas), turite nutraukti <vaisto pavadinimas> vartojimą ir tuoj pat po bet kurių minėtų simptomų atsiradimo kreiptis į gydytoją.

Turite pasakyti gydytojui, jeigu atsiras bet kuris toliau išvardytas poveikis:

[...]

traukuliai

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas*: sunkios alerginės reakcijos

Dažnis nežinomas: kepenų uždegimas (hepatitas) (žr. 2 skyrių)

Dažnis nežinomas: traukuliai (žr. 2 skyrių)

Nebent vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose jau pateikiamas kitoks dažnis

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas *CMD(h)*	2016 m. kovo *CMD(h)* posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-05-15
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-07-14

I PRIEDAS

***PRAC* PASP įvertinimo ataskaita**

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 tiokolhikozīda PADZ, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz 33 kumulatīviem aknu bojājuma gadījumiem (26 medicīniski apstiprināti), kuru rašanās laiks bija saistīts ar zāļu lietošanu un kas 17 gadījumos izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) piekrīt blakusparādības (BP) "zāļu izraisīts aknu bojājums" iekļaušanai zāļu informācijā kopā ar brīdinājumu, kas mudina pacientus pārtraukt ārstēšanu, ja rodas aknu bojājuma pazīmes un simptomi. Trīs indikatorgadījumi (viens publicēts kā gadījuma ziņojums, *Efe et al*, 2011) apliecina cēlonisku saistību starp tiokolhikozīda lietošanu un hepatītu.

Turklāt, pamatojoties uz publicēto gadījuma ziņojumu (*Caimmi et al*, 2012) un papildu *Eudravigilance* datiem, *PRAC* arī secināja, ka iespējama tiokolhikozīda lietošanas un anafilaktisku reakciju rašanās cēloniska saistība, un tādēļ ieteica iekļaut šo BP zāļu informācijā.

Visbeidzot *PRAC* arī secināja, ka kumulatīvi vērtēti pierādījumi no spontāniem ziņojumiem, preklīniskiem pētījumiem un literatūrā minētiem ziņojumiem apliecina tiokolhikozīda lietošanas un krampju cēlonisku saistību, īpaši pacientiem ar epilepsiju vai krampju lēkmju risku, un tādēļ ieteica iekļaut krampjus zāļu informācijā.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā(-os) PADZ norādītos datus, vadošā dalībvalsts uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas tiokolhikozīdu saturošu zāļu informācijā.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Zāļu apraksts (tikai sistēmiski lietojamām zāļu formām)

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Pēcreģistrācijas periodā saistībā ar tiokolhikozīda lietošanu ziņots par aknu bojājuma gadījumiem. Ziņots par smagiem gadījumiem (t.i., zibensveida hepatītu), kas radušies, pacientiem vienlaikus lietojot NPL vai paracetamolu. Pacientiem jāieteic pārtraukt ārstēšanu un sazināties ar ārstu, ja rodas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- 4.8. apakšpunkts

Jāpievieno šādas blakusparādības:

- pie SOK „Imūnās sistēmas traucējumi" ar biežumu „nav zināmi"*: **anafilaktiskas reakcijas.**

- pie SOK „Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi" ar biežumu „nav zināmi": **zāļu izraisīts aknu bojājums (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

- pie SOK „Nervu sistēmas traucējumi" ar biežumu „nav zināmi": **krampji (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

**** ja vien zāļu aprakstā jau nav norādīts cits biežums***

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

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms <līdzeklis> lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja ārstēšanas laikā ar <zāļu nosaukums> novērojat jebkādus simptomus, kas var liecināt par aknu bojājumu (piemēram, ēstgribas pavājināšanās, slikta dūša, vemšana, nepatīkama sajūta vēderā, nogurums, tumšs urīns, dzelte, nieze), Jums jāpārtrauc <zāļu nosaukums> lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība, ja rodas kāds no šiem simptomiem.

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums rodas kaut kas no turpmāk minētā:

[…]

krampju lēkme

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Biežums nav zināms*: nopietnas alerģiskas reakcijas

Biežums nav zināms: aknu iekaisums (hepatīts) (skatīt 2. punktu)

Biežums nav zināms: krampji (skatīt 2. punktu)

ja vien zāļu aprakstā jau nav norādīts cits biežums

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	*CMDh* 2016. marta sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 15. maijs
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 14. jūlijs

I PAPILDINĀJUMS

PRAC PADZ vērtējuma ziņojums

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal 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 thiocolchicoside, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Abbażi ta' 33 każ kumulattiv (26 ikkonfermati b'mod mediku) ta' disturbi fil-fwied li ż-żmien meta bdew kien kumpatibbli mal-kura li kienet qed tingħata u b'riżultat pożittiv f'17 -il każ meta twaqqfet il-mediċina, il-Kumitat ta' Farmakoviġilanza dwar Valutazzjoni tar-Riskji (PRAC - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) qabel fuq l-inklużjoni tar-reazzjoni avversa għall-mediċina (ADR - *adverse drug reaction*) "ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina" flimkien ma' twissija fl-informazzjoni tal-prodott li ġġiegħel il-pazjenti jwaqqfu t-trattament jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied. Kien hemm ukoll tliet każijiet avversi mhux mistennija (waħda minnhom ippublikata bħala rapport ta' każ, Efe et al, 2011) li jsostnu assoċjazzjoni kawżali bejn thiocolchicoside u l-epatite.

Barra dan, abbażi ta' rapport ta' każ ippubblikat (Caimmi et al, 2012) u dejta addizzjonali ta' Eudraviġilanza, il-PRAC ikkonkluda wkoll dwar il-possibbiltà ta' assoċjazzjoni kawżali bejn l-użu ta' thiocolchicoside u l-avvenimenti ta' reazzjonijiet anafilattiċi u b'hekk jirrakkomanda ż-żieda ta' dan l-ADR fl-informazzjoni tal-prodott.

Fl-aħħar nett, il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-evidenza mxaqilba kumulattiva minn rappurtar spontanju, studji ta' qabel l-użu kliniku u r-rappurtar mill-publikazzjonijiet hija konsistenti ma' assoċjazzjoni kawżali bejn thiocolchicoside u konvulżjoni, b'mod partikolari f'pazjenti b'epilessija jew dawk f'riskju ta' aċċessjonijiet, għalhekk ġie rrakkomandat li jiġu inklużi l-konvulżjonijiet fl-informazzjoni tal-prodott.

Għalhekk, skont dejta ppreżentata fil-PSUR(s) riveduti, l-Istat Membru Mexxej qies li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodotti mediċinali li fihom thiocolchicoside, kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal thiocolchicoside s-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih(om) is sustanza(i) attiva thiocolchicoside mhuwiex mibdul soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni singola tal-PSUR għandha(hom) tiġi(jiġu) varjata(i). Tant li għal prodotti mediċinali oħra li fihom thiocolchicoside attwalment awtorizzati fl-UE jew li huma suġġetti għal proċeduri futuri ta' awtorizzazzjoni fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn għandhom jiġu varjati skont dan.

Anness II

Emendi fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) b'mod nazzjonali

Emendi li għandhom jiġu inklużi fit-taqsimiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott (kitba ġdida **b'sing taħtha u tipa grassa,** kitba mħassra ~~ingassata~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (għal formulazzjonijiet sistemiċi biss)

- Taqsima 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Ġew irrappurtati każijiet ta' ħsara fil-fwied b'thiocolchicoside wara t-tqegħid fis-suq. Każijiet severi (i.e. epatite fulminanti) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu NSAIDs jew paracetamol fl-istess waqt. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex iwaqqfu t-trattament u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied (ara t-Taqsima 4.8).

- Taqsima 4.8

Għandha tiżdied ir-reazzjoni avversa li ġejja:

- taħt l-SOC Disturbi fis-sistema immuni bi frekwenza mhux magħrufa*: **reazzjonijiet anafilattiċi**

- taħt l-SOC Disturbi fil-fwied u fil-marrara bi frekwenza mhux magħrufa: **ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina (ara t-Taqsima 4.4).**

- taħt l-SOC Disturbi fis-sistema nervuża bi frekwenza mhux magħrufa: **konvulżjonijiet (ara t-Taqsima 4.4).**

****sakemm ma tkunx diġà rrappurtata frekwenza oħra fil-fuljett ta' tagħrif***

Emendi li għandhom jiġu inklużi fit-taqsimiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (kitba ġdida **b'sing taħtha u tipa grassa,** kitba mħassra ~~ingassata~~)

Taqsima 2. X'għandek tkun taf qabel tieħu <prodott>

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk tosserva xi sintomi li jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied waqt it-trattament b'<isem il-prodott> (eż. telf t'aptit, nawsja, rimettar, skumdità fl-addome, għeja, awrina skura, suffejra, ħakk) inti għandek tieqaf tieħu/tuża <isem il-prodott > u tfittex parir mediku immedjatament jekk iseħħu sintomi bħal dawn.

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

[…]

aċċessjoni

Taqsima 4. Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza mhux magħrufa*: reazzjonijiet allerġiċi serji

Frekwenza mhux magħrufa: infjammazzjoni tal-fwied (epatite) (Ara t-taqsima 2)

Frequenza mhux magħrufa: konvulżjonijiet (Ara t-taqsima 2)

sakemm ma tkunx diġà rrappurtata frekwenza oħra fil-fuljett ta' tagħrif

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Marzu 2016
Trasmissjoni tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti:	15 ta' Mejju 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	14 ta' Lulju 2016

APPENDIĊI I

Rapport tal-Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

Op basis van 33 cumulatieve gevallen (26 medisch bevestigd) van leverstoornissen met 'compatibele' tijd tot aanvang en een positieve stopzetting ('dechallenge') in 17 gevallen, stemt het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) in met de inclusie van de bijwerking (ADR) "geneesmiddel-geïnduceerde leverschade" in de productinformatie, samen met een waarschuwing dat patiënten de behandeling moeten stoppen wanneer er zich tekenen en symptomen ontwikkelen van leverschade. Er waren ook drie onverwachte gevallen (één gepubliceerd als een case report, Efe et al, 2011) ter ondersteuning van een causaal verband tussen thiocolchicoside en hepatitis.

Daarnaast concludeerde het PRAC dat er op basis van een gepubliceerd case report (Caimmi et al, 2012) en bijkomende Eudravigilantiegegevens ook een mogelijk causaal verband is tussen het gebruik van thiocolchicoside en het vóórkomen van anafylactische reacties. Aanbevolen wordt daarom deze bijwerking toe te voegen aan de productinformatie.

Als laatste is het PRAC ook van mening dat het cumulatieve gewogen bewijs uit spontane meldingen, preklinische studies en literatuurverslagen consistent is met een causaal verband tussen thiocolchicoside en convulsie, vooral bij patiënten met epilepsie of patiënten met een risico op (epileptische) aanvallen, waardoor er wordt aanbevolen convulsies te includeren in de productinformatie.

Gezien de beschikbare gegevens van deze herziene PSUR('s) is de Lead Member State daarom van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die thiocolchicoside bevatten, gerechtvaardigd zijn.

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

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

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

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die thiocolchicoside 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.

Annex II

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

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

Samenvatting van de productkenmerken (alleen voor systemische formuleringen)

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet toegevoegd worden als volgt:

Postmarketing-gevallen van leverschade werden gerapporteerd met thiocolchicoside. Ernstige gevallen (bijv. fulminante hepatitis) zijn gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig ontstekingsremmers (NSAID's) of paracetamol namen. Patiënten moeten geadviseerd worden de behandeling te stoppen en contact op te nemen met hun arts wanneer er zich tekenen en symptomen ontwikkelen van leverschade (zie rubriek 4.8).

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten toegevoegd worden:

- onder de Systeem/orgaanklasse Immuunsysteemaandoeningen met een frequentie niet bekend*: **anafylactische reacties**

- onder de Systeem/orgaanklasse Lever- en galaandoeningen met een frequentie niet bekend: **geneesmiddelgeïnduceerde leverschade (zie rubriek 4.4).**

- onder de Systeem/orgaanklasse Zenuwstelselsaandoeningen met een frequentie niet bekend: **convulsies (zie rubriek 4.4).**

tenzij er al een andere frequentie is opgenomen in de PI

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

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als u een of meer symptomen opmerkt die kunnen wijzen op leverschade tijdens de behandeling met thiocolchicoside (bijv. verminderde eetlust, misselijkheid, braken, maagpijn, vermoeidheid, donkere urine, geelzucht, pruritus) moet u stoppen met het innemen/gebruik van thiocolchicoside en onmiddellijk medisch advies vragen wanneer een of meer van dergelijke symptomen zich voordoen.

U moet het uw arts vertellen als een of meer van het volgende zich voordoet:

[…]

(epileptische) aanval

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend*: ernstige allergische reacties

Frequentie niet bekend: ontsteking van de lever (hepatitis) (zie rubriek 2)

Frequentie niet bekend: convulsies (zie rubriek 2)

tenzij er al een andere frequentie is opgenomen in de PI

Annex III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	maart 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	11/05/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14/07/2016

APPENDIX I

PRAC PSUR Assessment Report

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

På bakgrunn av 33 kumulative tilfeller (26 medisinsk bekreftet) av leversykdommer, hvorav 17 med sammenfall i tidspunkt hvor hendelsen inntraff og hvor symptomene forsvant ved seponering (positiv de-challenge), ble PRAC enig om å inkludere bivirkningen «legemiddelindusert leverskade» samt en advarsel i produktinformasjonen om å be pasientene avbryte behandling dersom tegn og symptomer på leverskade oppstod. Det var også tre sentinel-tilfeller (en publisert som kasuistikk, Efe et al, 2011) som støttet en årsakssammenheng mellom tiokolkikosid og hepatitt.

I tillegg, på grunnlag av en publisert kasuistikk (Caimmi et al, 2012) og ytterligere EudraVigilance-data konkluderte PRAC også med en mulig årsakssammenheng mellom bruk av tiokolkikosid og forekomst av anafylaktiske reaksjoner, for derved å anbefale å ta inn denne bivirkningen i produktinformasjonen.

Til sist konkluderte PRAC også med at den kumulative evidensen fra spontanrapporter, pre-kliniske studier og rapporter i litteraturen er konsistent med en kausal sammenheng mellom tiokolkikosid og kramper, særlig hos pasienter med epilepsi eller med risiko for kramper, og anbefaler derfor å inkludere kramper i produktinformasjonen.

I lys av data forelagt i den gjennomgåtte PSUR(er), vurderte det ansvarlige medlemslandet det dithen at endringer i produktinformasjonen til tiokolkikosid var påkrevd.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tiokolkikosid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene tiokolkikosid er positivt, 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 tiokolkikosid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

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

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen **(ny tekst er** understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)Preparatomtale (kun for systemiske formuleringer)**

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel bør legges til:

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av leverskade med tiokolkikosid. Alvorlige tilfeller (i.e. fulminant hepatitt) er blitt rapportert hos pasienter som samtidig bruker NSAIDs eller paracetamol. Pasienter bør rådes til å avslutte behandlingen og kontakte legen sin dersom tegn eller symptomer på leverskade utvikles (se pkt. 4.8).

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger bør legges til:

- under system organklasse Forstyrrelser i immunsystemet med ikke kjent frekvens*: **anafylaktiske reaksjoner**

- under system organklasse Sykdommer i lever og galleveier med ikke kjent frekvens: **legemiddelindusert leverskade (se pkt. 4.4).**

- under system organklasse Nevrologiske sykdommer med ikke kjent frekvens: **kramper (se pkt. 4.4).**

med mindre enn annen frekvens allerede er rapportert i produktinformasjonen

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

2. Hva du må vite før du bruker tiokolkikosid

Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom du får symptomer som kan tyde på leverskade under behandlingen med tiokolkikosid (f.eks. mister matlysten, kvalme, oppkast, ubehag i mageregionen, utmattelse, mørkfarget urin, gulsott, kløe) bør du avbryte behandlingen med tiokolkikosid og oppsøke råd hos lege umiddelbart.

Du må informere legen din dersom du opplever noe av det følgende:

[…]

krampe

Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent frekvens*: alvorlige allergiske reaksjoner

Ikke kjent frekvens: leverbetennelse (hepatitt) (se avsnitt 2)

Ikke kjent frekvens: kramper (se avsnitt 2)

med mindre enn annen frekvens allerede er rapportert i produktinformasjonen

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møtet i mars 2016
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	15. mai 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	14. juli 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 tiokolchikozydu, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie łącznie 33 przypadków (26 potwierdzonych medycznie) zaburzeń wątroby, których objawy pojawiły się po upływie takiego samego czasu, a w 17 przypadkach ustąpiły po odstawieniu leku, Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) postanowił dołączyć do informacji o produkcie działanie niepożądane leku (ADR) „polekowe uszkodzenie wątroby" wraz z ostrzeżeniem zalecającym pacjentowi odstawienie leku, jeśli pojawią się u niego podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia wątroby. Wystąpiły również trzy przypadki wskaźnikowe (jeden opublikowany w postaci opisu przypadku – Efe i wsp., 2011), wskazujące na związek przyczynowy między stosowaniem tiokolchikozydu a zapaleniem wątroby.

Ponadto na podstawie opublikowanego opisu przypadku (Caimmi i wsp., 2012) oraz dodatkowych danych z bazy Eudravigilance, komitet PRAC doszedł również do wniosku, że jest możliwy związek przyczynowy między stosowaniem tiokolchikozydu a reakcjami anafilaktycznymi, w związku z czym zalecił dołączenie do informacji o produkcie tego działania niepożądanego.

Na koniec komitet PRAC doszedł również do wniosku, że łączne, zgromadzone dane ze zgłoszeń spontanicznych, badań nieklinicznych i piśmiennictwa wskazują na związek przyczynowy między stosowaniem tiokolchikozydu a drgawkami, zwłaszcza u pacjentów z padaczką i z ryzykiem napadów drgawkowych, w wyniku czego zalecił dołączenie drgawek do informacji o produkcie.

Dlatego też, w świetle danych przedstawionych w zweryfikowanych raportach PSUR, wiodące państwo członkowskie uznało, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających tiokolchikozyd.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

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

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

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

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego (dotyczy wyłącznie postaci podawanych ogólnie)

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

W okresie po wprowadzeniu do obrotu opisywano przypadki uszkodzenia wątroby po zastosowaniu tiokolchikozydu. Ciężkie objawy (np. piorunujące zapalenie wątroby) odnotowywano u pacjentów stosujących równocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol. Należy zalecić pacjentowi, aby w razie wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby, odstawił lek i zgłosił się do lekarza (patrz punkt 4.8).

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące działanie niepożądane:

- w punkcie „Zaburzenia układu immunologicznego" klasyfikacji układów i narządów z częstością „nieznana"*: **reakcje anafilaktyczne**

- w punkcie „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych" klasyfikacji układów i narządów z częstością „nieznana": **polekowe uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4).**

- w punkcie „Zaburzenia układu nerwowego" klasyfikacji układów i narządów z częstością „nieznana": **drgawki (patrz punkt 4.4).**

**** jeśli w informacji o produkcie nie została już podana inna częstość występowania***

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

Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa produktu>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeżeli podczas leczenia lekiem <nazwa produktu> pacjent zaobserwuje u siebie objawy, które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby (np. utrata apetytu, nudności, wymioty, dyskomfort w brzuchu, uczucie zmęczenia, ciemny mocz, żółtaczka, swędzenie), powinien przerwać przyjmowanie leku <nazwa produktu> i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących stanów, należy powiedzieć o tym lekarzowi:

[…]

napad drgawkowy

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana*: ciężkie reakcje alergiczne

Częstość nieznana: zapalenie wątroby (patrz punkt 2)

<u>Częstość nieznana: drgawki (patrz punkt 2)</u>

**** jeśli w informacji o produkcie nie została już podana inna częstość występowania***

Aneks III
Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez CMDh:	Posiedzenie CMDh w marcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15 maja 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	14 lipca 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação PRAC no PSUR para o tiocolquicosido, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base nos 33 casos cumulativos (26 medicamente confirmados) de patologias hepáticas com tempo compatível ao aparecimento e uma reexposição positiva em 17 casos, o PRAC concordou sobre a inclusão da Reação Adversa (RA) "lesão hepática induzida pelo fármaco", juntamente com uma advertência alertando os doentes para interromperem o tratamento se os sinais e os sintomas de lesão hepática se desenvolverem de acordo com a informação do produto. Houve também três casos sentinela (um deles publicado como caso de estudo ("case report"), Efe et al, 2011) que suportam uma associação causal entre tiocolquicosido e hepatite.

Além disso, com base num caso de estudo ("case report") publicado (Caimmi et al, 2012) e dados adicionais da Eudravigilance, o PRAC também concluiu que existe uma possível associação causal entre o uso de tiocolquicosido e a ocorrência de reações anafiláticas, recomendando assim a adição desta RA à informação do produto.

Por fim, o PRAC também concluiu que as evidências cumulativas ponderadas em comunicações espontâneas, estudos pré-clínicos, e literatura são consistentes com uma associação causal entre o tiocolquicosido e convulsão, particularmente em doentes com epilepsia ou em risco de convulsões, recomendando assim a inclusão de convulsões na informação do produto.

Por conseguinte, perante os dados disponíveis no PSUR revisto, o Estado Membro Responsável considerou que as alterações às informações de produto dos medicamentos contendo tiocolquicosido se justificavam.

O CHMP concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao tiocolquicosido, o CHMP considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo tiocolquicosido permanece inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP entende que os termos das Autorizações de Introdução de Mercado dos produtos no âmbito deste PSUR particular devem ser alterados. Na medida em que há mais medicamentos contendo tiocolquicosido atualmente autorizados na UE ou que estão sujeitos a futuros processos de autorizações na UE, o CHMP recomenda que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado devem ser alterados.

Anexo II

Alterações à informação do produto dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (novo texto **sublinhado e a bold,** texto apagado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento (apenas para formulações sistémicas)

- Secção 4.4

Deve ser acrescentada uma advertência como se segue:

Têm sido notificados casos de lesões hepáticas pós-comercialização com tiocolquicosido. Têm sido notificados casos graves (p.ex. hepatite fulminante) em doentes que tomam concomitantemente AINEs ou paracetamol. Os doentes devem ser alertados para interromper o tratamento e contactar o seu médico se os sinais e sintomas de lesão hepática se desenvolverem (ver secção 4.8).

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas:

- à lista das Classes de Sistemas de Órgãos, como Doenças do sistema imunitário, com frequência desconhecida*: **reações anafiláticas.**

- à lista das Classes de Sistemas de Órgãos, como Afeções hepatobiliares com frequência desconhecida: **lesão hepática induzida pelo fármaco. (ver secção 4.4).**

- à lista das Classes de Sistemas de Órgãos, como Doenças do sistema nervoso com frequência desconhecida: **convulsões (ver secção 4.4.).**

a não ser que outra frequência já esteja presente na Informação do Produto.

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a bold,** texto apagado ~~rasurado~~)

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar Relmus

Advertências e precauções

Se observar quaisquer sintomas que possam indicar lesões no fígado durante o tratamento com <Nome do medicamento> (p.ex. perda de apetite, náuseas, vómitos, desconforto abdominal, fadiga, urina escura, icterícia, prurido) deve parar de tomar <Nome do medicamento> e procurar imediatamente aconselhamento médico.

Deve dizer ao seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas:

[…]

Convulsão.

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

Frequência desconhecida*: reações alérgicas graves

Frequência desconhecida: inflamação do fígado (hepatite) (ver secção 2)

Frequência desconhecida: convulsões (ver secção 2)

**** a não ser que outra frequência já esteja presente na Informação do Produto.***

Anexo III

Calendário para a implementação da presente decisão

Calendário para a implementação da presente decisão

Aprovação da decisão do CHMP:	Reunião CHMP de março de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da decisão:	15 de maio de 2016
Implementação da decisão pelos Estados-Membros: (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14 de julho de 2016

Anexa I

Concluzii ştiinţifice şi motive pentru modificarea termenilor autorizaţiei/autorizaţiilor de punere pe piaţă

Concluzii ştiinţifice

Având în vedere raportul de evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa (RPAS) pentru tiocolchicozidă transmis de Comitetul de farmacovigilenţă pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile ştiinţifice sunt următoarele:

Pe baza datelor cumulate din 33 de cazuri (26 confirmate medical) de tulburări hepatice, cu timp compatibil până la debut şi cu ameliorarea manifestărilor la întreruperea administrării (*dechallenge* pozitiv) în 17 cazuri, Comitetul de farmacovigilenţă pentru evaluarea riscului (PRAC) este de acord cu includerea în informaţiile despre medicament a reacţiei adverse (RA) „leziuni hepatice provocate de medicament", împreună cu o atenţionare pentru ca pacienţii să acţioneze prompt şi să oprească tratamentul în cazul apariţiei semnelor şi simptomelor de leziuni hepatice. De asemenea, au existat 3 cazuri santinelă (unul publicat ca raport de caz, Efe et al, în 2011), care au susţinut o relaţie de cauzalitate între administrarea tiocolchicozidei şi apariţia hepatitei.

În plus, pe baza unui raport de caz publicat (Caimmi et al, 2012) şi a datelor suplimentare din Eudravigilance, PRAC a concluzionat că există şi o posibilă relaţie de cauzalitate între utilizarea tiocolchicozidei şi apariţia reacţiilor anafilactice; prin urmare, recomandă adăugarea acestei RA în informaţiile despre medicament.

În cele din urmă, PRAC a concluzionat, de asemenea, că dovezile cumulate evaluate, provenite din raportări spontane, studii pre-clinice şi raportări din literatura de specialitate corespund unei relaţii de cauzalitate între administrarea tiocolchicozidei şi apariţia convulsiilor, în special la pacienţii cu epilepsie sau la cei cu risc de convulsii; prin urmare, recomandă includerea convulsiilor în informaţiile despre medicament.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul(RPAS-urile) revizuit(revizuite), Statul Membru Lider consideră că modificările informaţiilor despre medicamentele care conţin tiocolchicozidă au fost necesare.

CMDh este de acord cu concluziile ştiinţifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor autorizaţiei/autorizaţiilor de punere pe piaţă

Pe baza concluziilor ştiinţifice pentru tiocolchicozidă, opinia CMDh este că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conţine/conţin substanţa/substanţele activă/active tiocolchicozidă nu s-a modificat, cu condiţia includerii modificărilor propuse în informaţiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, că trebuie modificată/modificate autorizaţia/autorizaţiile de punere pe piaţă pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE) şi alte medicamente care conţin tiocolchicozidă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizaţii de punere pe piaţă să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

Modificări la informaţiile despre medicament pentru medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel naţional

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat şi îngroşat**, iar textul şters ~~a fost tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului (numai pentru formulări cu administrare sistemică)

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenţionare, după cum urmează:

La administrarea tiocolchicozidei, au fost raportate, după punerea pe piaţă, cazuri de leziuni hepatice. Au fost raportate cazuri severe (de exemplu hepatită fulminantă) la pacienţii trataţi concomitent cu AINS sau paracetamol. Pacienţii trebuie sfătuiţi să oprească tratamentul şi să se adreseze medicului în cazul apariţiei semnelor şi simptomelor de leziuni hepatice (vezi pct. 4.8).

- Pct. 4.8

Trebuie adăugate următoarele reacţii adverse:

- la categoria „Tulburări ale sistemului imunitar" a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, cu frecvenţa „cu frecvenţă necunoscută"*: **reacţii anafilactice**

- la categoria „Tulburări hepatobiliare" a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, cu frecvenţa „cu frecvenţă necunoscută": **leziuni hepatice provocate de medicament (vezi pct. 4.4).**

- la categoria „Tulburări ale sistemului nervos" a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, cu frecvenţa „cu frecvenţă necunoscută": **convulsii (vezi pct. 4.4).**

cu excepţia cazului în care este deja raportată în informaţiile despre medicament o altă frecvenţă

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat şi îngroşat,** iar textul şters ~~a fost tăiat~~)

Pct. 2 Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi <medicament>

Atenţionări şi precauţii

Dacă în timpul tratamentului cu <denumirea comercială> observaţi orice simptome care pot indica leziuni ale ficatului (de exemplu pierderea poftei de mâncare, greaţă, vărsături, disconfort abdominal, oboseală, urină închisă la culoare, icter, mâncărime), trebuie să întrerupeţi ingestia/utilizarea <denumirea comercială> şi să vă adresaţi imediat unui medic în situaţia în care apar oricare astfel de simptome.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre următoarele:

[...]

convulsii

Pct. 4. Reacţii adverse posibile

Cu frecvenţă necunoscută*: reacţii alergice grave

Cu frecvenţă necunoscută: inflamaţie a ficatului (hepatită) (vezi pct. 2)

Cu frecvenţă necunoscută: convulsii (vezi pct. 2)

** cu excepţia cazului în care este deja raportată în informaţiile despre medicament o altă frecvenţă*

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziţii

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din martie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autorităţile naţionale competente:	15 mai 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variaţiei de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă):	14 iulie 2016

Príloha I

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

Vedecké závery

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

Na základe 33 kumulatívnych prípadov (26 medicínsky potvrdených) porúch pečene s kompatibilným časom do nástupu a pozitívnym dechallenge v 17 prípadoch, Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) súhlasí so zaradením nežiaducej liekovej reakcie (adverse drug reaction, ADR) „liekom vyvolané poškodenie pečene" do informácií o lieku, spolu s varovaním podnecujúcim pacientov, aby zastavili liečbu, ak sa objavia prejavy a príznaky poškodenia pečene. Vyskytli sa tiež tri kontrolné prípady (jeden publikovaný ako prípadová štúdia, Efe a kol., 2011), ktoré podporujú kauzálnu súvislosť medzi tiokolchikozidom a hepatitídou.

Okrem toho, na základe uverejnenej kazuistiky (Caimmi a kol., 2012) a doplňujúcich údajov z Eudravigilance, PRAC tiež dospel k názoru o možnej kauzálnej súvislosti medzi použitím tiokolchikozidu a výskytom anafylaktických reakcií, a tým odporučil pridanie tohto ADR do informácií o lieku.

Napokon PRAC tiež usúdil, že narastajúce vážené dôkazy zo spontánnych hlásení, predklinických štúdií a z hlásení z literatúry sú v súlade s kauzálnou súvislosťou medzi tiokolchikozidom a kŕčom, najmä u pacientov s epilepsiou alebo u tých, ktorí majú riziko záchvatov, preto odporúča zahrnúť kŕče do informácií o lieku.

Preto, vzhľadom na údaje v preskúmanom PSURe(och) považuje vedúci členský štát zmeny v informácii o liekoch s obsahom tiokolchikozidu za oprávnené.

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 tiokolchikozid je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo(á) tiokolchikozid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce tiokolchikozid, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Eruópskej 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 (iba liekové formy na systémové podanie)

- Časť 4.4

Má sa zaradiť nasledovné upozornenie:

V súvislosti s tiokolchikozidom boli po uvedení na trh hlásené prípady poškodenia pečene. U pacientov súčasne užívajúcich NSAID alebo paracetamol boli hlásené závažné prípady (t.j. fulminantná hepatitída). Pacientov treba poučiť, aby ukončili liečbu a kontaktovali svojho lekára, keď sa objavia prejavy a príznaky poškodenia pečene (pozri časť 4.8).

- Časť 4.8

Majú sa pridať nasledovné nežiaduce reakcie:

- do triedy orgánových systémov Poruchy imunitného systému s frekvenciou neznámou*: **anafylaktické reakcie**

- do triedy orgánových systémov Poruchy pečene a žlčových ciest s frekvenciou neznámou: **liekom vyvolané poškodenie pečene (pozri časť 4.4).**

- do triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému s frekvenciou neznámou: **kŕče (pozri časť 4.4).**

ak v informáciách o lieku nie je už zaznamenaná iná frekvencia

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

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <názov lieku>

Upozornenia a opatrenia

Ak počas liečby s <názov lieku> spozorujete akékoľvek príznaky, ktoré môžu naznačovať poškodenie pečene (napr. strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie, nepríjemné pocity v bruchu, únava, tmavý moč, žltačka, svrbenie), prerušte užívanie <názov lieku> a okamžite vyhľadajte lekára, ak sa objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov.

Povedzte vášmu lekárovi, ak máte čokoľvek z nasledujúceho:

[…]

záchvat

Časť 4. Možné vedľajšie účinky

Frekvenica neznáma*: závažné alergické reakcie

Frekvencia neznáma: zápal pečene (hepatitída) (pozri časť 2)

Frekvencia neznáma: kŕče (pozri časť 2)

ak v informáciách o lieku nie je už zaznamenaná iná frekvencia

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v marci 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. mája 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14. júla 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

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

Na podlagi skupno 33 primerov (26 zdravniško potrjenih) jetrnih motenj, ki so se pojavile časovno ustrezno in s 17 primeri pozitivne deprovokacije, se je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) strinjal z vključitvijo neželenega učinka zdravila "z zdravilom izzvana okvara jeter" ter vključitvijo opozorila bolnikom, naj prekinejo zdravljenje, če se jim pojavijo znaki ali simptomi okvare jeter, v informacije o zdravilu. Zabeležili so tudi tri opozorilne primere (en objavljen kot poročilo o primeru, Efe et al. 2011), ki potrjujejo vzročno povezanost tiokolhikozida in hepatitisa.

Poleg tega je Odbor PRAC na podlagi objavljenega poročila o primeru (Caimmi et al. 2012) in dodatnih podatkov Eudravigilance presodil, da gre za možno vzročno povezanost med uporabo tiokolhikozida in pojavom anafilaktičnih reakcij ter je priporočil vključitev tega neželenega učinka v informacije o zdravilu.

Poleg tega je Odbor PRAC tudi presodil, da se skupni uteženi dokazi spontanih poročil, predkliničnih študij in poročil v literaturi skladajo z vzročno povezanostjo tiokolhikozida in konvulzij, zlasti pri bolnikih z epilepsijo in bolnikih, ki imajo tveganja za napade. Zato je priporočil vključitev konvulzij v informacije o zdravilu.

Vodilna država članica zato glede na podatke, predstavljene v pregledanem PSUR/pregledanih PSUR, meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo tiokolhikozid.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

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

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

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila (samo za sistemske formulacije)

- Poglavje 4.4

Opozorilo je treba dodati, kot sledi:

Po prihodu zdravila na trg so pri tiokolhikozidu poročali o poškodbi jeter. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali paracetamol, so poročali o hudih primerih (tj. fulminantni hepatitis). Bolnikom je treba svetovati, da prekinejo zdravljenje in se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se razvijejo znaki in simptomi okvare jeter (glejte poglavje 4.8).

- Poglavje 4.8

Dodati je treba sledeči neželeni učinek:

- pri organskem sistemu Bolezni imunskega sistema s pogostnostjo "neznana"*: **anafilaktične reakcije**

- pri organskem sistemu Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov s pogostnostjo "neznana": **z zdravilom izzvana okvara jeter (glejte poglavje 4.4).**

- pri organskem sistemu Bolezni živčevja s pogostnostjo "neznana": **konvulzije (glejte poglavje 4.4).**

razen če je v informacijah o zdravilu že poročana drugačna pogostnost

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

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <ime zdravila>

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če opazite simptome, ki bi lahko kazali na poškodbo jeter med zdravljenjem z zdravilom <ime zdravila> (npr. izguba apetita, siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, temen urin, zlatenica, srbenje), morate prekiniti z jemanjem/uporabo zdravila <ime zdravila> in nemudoma poiskati zdravniško pomoč, če se pojavijo takšni simptomi.

Zdravniku morate povedati, če imate karkoli od sledečega:

[…]

epileptični napad

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost*: resne alergijske reakcije

Neznana pogostnost: vnetje jeter (hepatitis) (glejte poglavje 2)

Neznana pogostnost: epileptični krči (glejte poglavje 2)

razen če je v informacijah o zdravilu že poročana drugačna pogostnost

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	15. maj 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	14. julij 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för tiokolchicosid är slutsatserna följande:

Baserat på 33 kumulativa fall (26 medicinskt bekräftade) av leversjukdomar med liknande tid till sjukdomsdebut och 17 fall av positiv läkemedelsutsättning har kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning (PRAC) antagit införandet av biverkningen "läkemedelsinducerad leverskada" tillsammans med en varning som uppmanar patienter att avbryta behandlingen om det finns tecken och symptom på leverskada, i produktinformationen. Det fanns också tre indikatorfall (ett publicerat som fallrapport , Efe et al, 2011) som stödjer ett orsakssamband mellan tiokolchicosid och hepatit.

På grundval av en publicerad fallrapport (Caimmi et al, 2012) och ytterligare data från Eudravigilance, konstaterade PRAC dessutom att det möjligen kan finnas ett orsakssamband mellan användning av tiokolchicosid och förekomst av anafylaktiska reaktioner och rekommenderar därmed att denna biverkning ska läggas till i produktinformationen.

Slutligen konstaterade PRAC även att den kumulativa viktade bevisningen från spontanrapportering, prekliniska studier och litteraturrapportering är förenlig med ett orsakssamband mellan tiokolchicosid och kramper, särskilt hos patienter med epilepsi eller som löper risk för anfall, och rekommenderar därför införandet av kramper i produktinformationen.

Därför, med hänsyn till de data som presenterades i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna ansåg den ledande medlemsstaten att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller tiokolchicosid var berättigade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tiokolchicosid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller den aktiva substansen tiokolchicosid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

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

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text **understruken och i fetstil,** borttagen text ~~överstruken~~)

Produktresumé (endast för systemiska beredningar)

- Avsnitt 4.4

En varning bör läggas till enligt följande:

Fall av leverskador med tiokolchicosid har rapporterats efter marknadsföring. Svåra fall (dvs. fulminant hepatit) har rapporterats hos patienter som samtidigt tar NSAID-läkemedel eller paracetamol. Patienter ska uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symptom på leverskada uppkommer (se avsnitt 4.8).

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till:

- under organsystem Immunsystemet med frekvensen Ingen känd frekvens*: **anafylaktiska reaktioner**

- under organsystem Lever och gallvägar med frekvensen Ingen känd frekvens: **läkemedelsinducerad leverskada (se avsnitt 4.4).**

- under organsystem Centrala och perifera nervsystemet med frekvensen Ingen känd frekvens: **kramper (se avsnitt 4.4).**

om inte en annan frekvens redan rapporterats i produktinformationen

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

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar <produktnamn>

Varningar och försiktighet

Om du observerar några symptom som kan vara tecken på leverskada under behandlingen med <produktnamn> (t.ex. minskad aptit, illamående, kräkningar, magbesvär, trötthet, mörk urin, gulsot, klåda) ska du avbryta användning av <produktnamn> och omedelbart kontakta läkare om sådana symptom uppträder.

Kontakta läkare om du upplever något av följande:

[…]

krampanfall

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens*: allvarliga allergiska reaktioner

Ingen känd frekvens: leverinflammation (se avsnitt 2)

Ingen känd frekvens: kramper (se avsnitt 2)

om inte en annan frekvens redan rapporterats i produktinformationen

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Mars 2016 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15 maj 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14 juli 2016

BILAGA I

PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna