



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016
EMA/182932/2016
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: ticlopidine

Procedure no.: PSUSA/00002952/201505



Annex I

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

Scientific conclusions

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

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

The blockade of the serotonin transporter by Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) leads to a decreased concentration of serotonin within the platelet, along with a slight inhibition of platelet aggregation, which could inhibit haemostasis. PRAC considered that, in view of the available data the interaction of SSRIs with ticlopidine cannot be ruled out and should be added to the product information.

Cumulatively, there were 73 cases of haemorrhage in patients receiving concomitantly pentoxifylline and ticlopidine. PRAC considered that, in view of the available data the interaction of pentoxifylline with ticlopidine cannot be ruled out and should be added to the product information.

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

Annex II

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

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

Summary of Product Characteristics

- Section 4.5

A warning should be added as follows:

Combinations with increased haemorrhagic risk:

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors SSRIs

Since SSRIs affect platelet activation and increase the risk of bleeding, the concomitant administration of SSRIs with ticlopidine should be undertaken with caution.

.....

Pentoxifylline:

Because of the increased risk of bleeding, the concomitant administration of pentoxifylline with ticlopidine should be undertaken with caution.

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

Package Leaflet

Section 2 "What you need to know before you take [Product]"

Other medicine and [Product]

You should specifically tell your doctor if you take:

A selective serotonin reuptake inhibitor (including but not restricted to fluoxetine or fluvoxamine), medicines usually used to treat depression.

.....

Pentoxifylline, a medicine used for poor circulation to the arms and legs.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	27 January 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	12 March 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	11 May 2016

Приложение I

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

Научни заключения

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

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

Блокирането на серотониновия транспортер от селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) води до намаляване на концентрацията на серотонин в тромбоцитите, заедно със слабо инхибиране на тромбоцитната агрегация, което може да потисне хемостазата. PRAC счита, че с оглед на наличните данни взаимодействие на SSRI с тиклопидин не може да се изключи и трябва да се добави към продуктова информация.

Има общо 73 случая на кръвоизливи при пациенти, които приемат едновременно пентоксифилин и тиклопидин. PRAC счита, че с оглед на наличните данни взаимодействие на пентоксифилин с тиклопидин не може да се изключи и трябва да се добави към продуктова информация.

Следователно, с оглед на данните, представени в разгледаните ПАДБ, PRAC счита че промените в продуктова информация на лекарствени продукти, съдържащи тиклопидин, 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 тиклопидин, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи активното вещество тиклопидин е непроменено при спазване на предложените промени в продуктова информация.

CMDh стига до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи тиклопидин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на 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

- Точка 4.5

Трябва да се добави следното предупреждение:

Комбинации с повишен риск от кръвоизливи:

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)

Тъй като SSRI повлияват активирането на тромбоцитите и увеличават риска от кървене, едновременното приложение на SSRI с тиклопидин трябва да става с повишено внимание.

.....

Пентоксифилин:

Поради увеличен риск от кървене, едновременното приложение на пентоксифилин с тиклопидин трябва да става с повишено внимание.

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

Листовка

Точка 2 "Какво трябва да знаете, преди да приемете [Продукт]"

Други лекарства и [Продукт]

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако приемате:

Селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (включително, но не само флуоксетин или флувоксамин), лекарства, които обикновено се използват за лечение на депресия.

.....

Пентоксифилин, лекарство, използвано при нарушено кръвообращение на ръцете и краката.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението на CMDh:	27 януари 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	12 март 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) tiklopidinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Blokáda transportéru pro serotonin selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) vede ke snížené koncentraci serotoninu v krevních destičkách, spolu s mírnou inhibicí agregace krevních destiček, což by mohlo inhibovat hemostázu. Výbor PRAC se usnesl, že, s ohledem na dostupné údaje, interakce SSRI a tiklopidinu nemůže být vyloučena a má být přidána do informací o přípravku.

Souhrnně bylo nahlášeno 73 případů krvácení u pacientů užívajících současně pentoxifylin a tiklopidin. Výbor PRAC se usnesl, že, s ohledem na dostupné údaje, interakce pentoxifylinu a tiklopidinu nemůže být vyloučena a má být přidána do informací o přípravku.

Proto, s ohledem na předložené údaje v přezkoumaném PSUR, se výbor PRAC usnesl, že uvedené změny v údajích o přípravcích obsahujících tiklopidin jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

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

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

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Varování má být vloženo:

Kombinace se zvýšeným rizikem krvácení:

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Vzhledem k tomu, že SSRI mají vliv na aktivaci krevních destiček a zvyšují riziko krvácení, má být současné podávání SSRI a tiklopidinu prováděno s opatrností.

.....

Pentoxifylin:

Z důvodu zvýšeného rizika krvácení má být současné podávání pentoxifylinu a tiklopidinu prováděno s opatrností.

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

Příbalová informace

Bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete [přípravek] užívat“

Další léčivé přípravky a [přípravek]

Zvláště byste měli informovat svého lékaře, pokud užíváte:

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (včetně, ale nikoliv omezeno na fluoxetin nebo fluvoxamin), léčivé přípravky obvykle užívané k léčbě deprese.

.....

Pentoxifylin, léčivý přípravek užívaný při zhoršeném oběhu krve v rukou a nohou.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh 27. ledna 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	12. března 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

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

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Blokeringen af serotonintransportøren af selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI'er) fører til et fald i koncentrationen af serotonin i blodpladen, samtidig med en svag hæmning af blodpladesamling, hvilket kan hæmme hæmostasen. PRAC vurderede, på baggrund af de tilgængelige data, at interaktion mellem SSRI'er og ticlopidin ikke kan udelukkes, og skal tilføjes til produktinformationen.

Kumulativt var der 73 tilfælde af blødninger hos patienter, der fik pentoxifyllin samtidig med ticlopidin. PRAC vurderede, på baggrund af de tilgængelige data, at pentoxifyllins interaktion med ticlopidin ikke kan udelukkes, og skal tilføjes til produktinformationen.

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

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

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

Bilag II

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

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

Produktresumé

- Punkt 4.5

En advarsel bør tilføjes som følger:

Kombinationer med øget hæmoragisk risiko:

Selektive serotoningenoptagshæmmere, SSRI'er

Da SSRI'er påvirker blodpladeaktiveringen og øger risikoen for blødning, bør samtidig administration af SSRI'er og ticlopidin ske med forsigtighed.

.....

Pentoxifyllin:

Grundet den øgede risiko for blødning ved samtidig administration af pentoxifyllin og ticlopidin bør dette ske med forsigtighed.

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

Indlægsseddel

Punkt 2 "Det skal du vide, før du begynder at tage [Produkt]"

Brug af anden medicin sammen med [Produkt]

Fortæl det til lægen hvis du tager:

Selektive serotoningenoptagshæmmere (inklusiv, men ikke begrænset til, fluoxetin eller fluvoxamin), lægemidler der primært bruges til at behandle depression.

.....

Pentoxifyllin, et lægemiddel der bruges ved dårlig cirkulation i arme og ben.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde 27. januar 2016
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12/03/2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11/05/2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

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

Die Blockade des Serotonintransporters durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) führt zu einer verringerten Serotoninkonzentration im Blutplättchen zusammen mit einer leichten Hemmung der Thrombozytenaggregation, wodurch die Hämostase gehemmt werden könnte. In Anbetracht der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Wechselwirkung von SSRI mit Ticlopidin nicht ausgeschlossen werden kann und in die Produktinformation aufgenommen werden sollte.

Insgesamt wurden 73 Fälle von Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Pentoxifyllin und Ticlopidin erhielten, berichtet. In Anbetracht der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Wechselwirkung von Pentoxifyllin mit Ticlopidin nicht ausgeschlossen werden kann und in die Produktinformation aufgenommen werden sollte.

Angesichts der in den begutachteten PSUR präsentierten Daten sieht der PRAC daher eine Anpassung der Produktinformation von Arzneimitteln, die Ticlopidin enthalten, als gerechtfertigt an.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ticlopidin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Ticlopidin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Ticlopidin 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 der national zugelassenen Arzneimittel

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

Fachinformation

Abschnitt 4.5

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt werden:

Kombinationen mit erhöhtem Blutungsrisiko:

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer SSRI

Da SSRI die Thrombozytenaktivierung beeinflussen und das Blutungsrisiko erhöhen, sollte die gleichzeitige Anwendung von SSRI und Ticlopidin mit Vorsicht erfolgen.

.....

Pentoxifyllin

Aufgrund des verstärkten Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Anwendung von Pentoxifyllin und Ticlopidin mit Vorsicht erfolgen.

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

Packungsbeilage

Abschnitt 2. „Was sollten Sie vor der Einnahme von {Name des Arzneimittels} beachten?“

Einnahme von {Name des Arzneimittels} zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fluoxetin oder Fluvoxamin), Arzneimittel, die in der Regel zur Behandlung von Depressionen angewendet werden.

.....

Pentoxifyllin, ein Arzneimittel, das bei Durchblutungsstörungen in den Armen und Beinen angewendet wird.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	12.03.2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11.05.2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά Συμπεράσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών εμπορικής κυκλοφορίας**

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις PSUR για την τικλοπιδίνη, τα επιστημονικά συμπεράσματα έχουν ως εξής:

Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών εμπορικής κυκλοφορίας

Ο αποκλεισμός του μεταφορέα της σεροτονίνης από Εκλεκτικούς για την Επαναπρόσληψη της Σεροτονίνης Αναστολείς (SSRIs) οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης εντός των αιμοπεταλίων, καθώς και σε μία μικρή αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, η οποία θα μπορούσε να εμποδίσει την αιμόσταση. Η PRAC θεώρησε ότι υπό το πρίσμα των διαθέσιμων δεδομένων η αλληλεπίδραση των SSRIs με την τικλοπιδίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί και θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες του προϊόντος.

Συνολικά υπήρξαν 73 περιπτώσεις αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα πεντοξυφυλλίνη και τικλοπιδίνη. Η PRAC θώρησε ότι με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα η αλληλεπίδραση της πεντοξυφυλλίνης με την τικλοπιδίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί και θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες του προϊόντος.

Συνεπώς υπό το πρίσμα των διαθέσιμων δεδομένων που παρουσιάζονται στις PSUR που αξιολογήθηκαν, η PRAC θεώρησε ότι ήταν απαραίτητες αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τικλοπιδίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι που συνιστούν την τροποποίηση των όρων των Αδειών Κυκλοφορίας

Βάσει των επιστημονικών συμπερασμάτων για την τικλοπιδίνη, η CMDh είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία τικλοπιδίνη δεν αλλάζει με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh θεωρεί ότι οι άδειες εμπορικής κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο αυτής της αξιολόγησης PSUR θα πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τικλοπιδίνη διαθέτουν αυτή τη στιγμή άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή μελλοντικά θα υπόκεινται σε διαδικασίες έγκρισης στην ΕΕ, η CMDh συνιστά να τροποποιηθούν και αυτές οι άδειες κυκλοφορίας αντιστοίχως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εθνικά εγκεκριμένων
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και επισημασμένο, διαγραμμένο κείμενο διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.5

Θα πρέπει να προστεθεί η εξής προειδοποίηση:

Συνδυασμοί με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο :

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs)

Καθώς οι SSRIs επηρεάζουν την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, η ταυτόχρονη χορήγηση των SSRIs με την τικλοπιδίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

.....

Πεντοξυφυλλίνη:

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η ταυτόχρονη χορήγηση της πεντοξυφυλλίνης με τικλοπιδίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Τροποποιήσεις που θα πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και επισημασμένο, διαγραμμένο κείμενο διαγραφή)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 “Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [Προϊόν] ”

Άλλα φάρμακα και [Προϊόν]

Θα πρέπει ειδικά να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

Έναν εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένων αλλά χωρίς να περιορίζονται στην φλουοξετίνη ή στην φλουβοξαμίνη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

.....

Η πεντοξυφυλλίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ασθενή κυκλοφορία του αίματος σε χέρια και πόδια.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση CMDh στις 27 Ιανουαρίου 2016
Διαβίβαση στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές των μεταφράσεων των παραρτημάτων για τη συμφωνία:	12 Μαρτίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη-Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

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

El bloqueo del transportador de la serotonina por los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs) conduce a una disminución de la concentración de serotonina en las plaquetas, junto con una ligera inhibición de la agregación plaquetaria que puede inhibir la hemostasis. El PRAC considera que, en vista de los datos disponibles, la interacción de los ISRSs con ticlopidina no puede excluirse y debe añadirse a la información del producto.

De forma acumulada, se identificaron 73 casos de hemorragia en pacientes que recibían concomitantemente pentoxifilina y ticlopidina. El PRAC considera que en vista de los datos disponibles la interacción de pentoxifilina con ticlopidina no puede excluirse y debe añadirse en la información del producto.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados con la revisión del PSUR(s), el PRAC considera que los cambios de la Ficha Técnica de los medicamentos que contienen ticlopidina estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ticlopidina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo ticlopidina no cambia, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ticlopidina 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 a la información del producto para los medicamentos
autorizados por procedimiento nacional**

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

Ficha Técnica

- Sección 4.5

Se debe añadir una advertencia:

Combinaciones con aumento de riesgo de hemorragia:

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina ISRSs

Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRSs con ticlopidina se debe realizar con precaución.

.....

Pentoxifilina:

Debido al incremento del riesgo de hemorragia, la administración concomitante de pentoxifilina con ticlopidina se debe realizar con precaución.

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

Prospecto

Sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar [Producto]”

Toma de [Producto] con otros medicamentos

Debe informar específicamente a su médico si está tomando:

Un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (incluyendo pero no restringido a fluoxetina o fluvoxamina), medicamentos habitualmente utilizados para tratar la depresión.

.....

Pentoxifilina, un medicamento utilizado para la mala circulación en los brazos y las piernas.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de 27 de enero de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	12 de marzo de 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11 de mayo de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Serotoniini transportvalgu blokaad selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSRI) poolt põhjustab serotoniini kontsentratsiooni langust trombotsüütides koos trombotsüütide agregatsiooni samaaegse vähese pärssimisega, mis võib pidurdada hemostaasi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et olemasolevate andmete alusel ei saa välistada SSRI-de ja tiklopidiini koostoimet ja see tuleb lisada ravimiteabesse.

Kumulatiivselt on teatatud 73 hemorraagiajuhust patsientidel, kes said samaaegset ravi pentoksüfülliini ja tiklopidiiniga. Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et olemasolevate andmete alusel ei saa välistada pentoksüfülliini koostoimet tiklopidiiniga ja see tuleb lisada ravimiteabesse.

Seega, võttes arvesse kõnealuses perioodilises ohutusaruandes toodud andmeid, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et muudatused tiklopidiini sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Tiklopidiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena tiklopidiini sisaldavate ravimite kasu/riski suhe ei ole muutunud, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite 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 tiklopidiini sisaldavatele ravimitele soovitab Euroopa ravimiametite 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 ~~läbi joonitud~~)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

Tuleb lisada järgnev hoiatus:

Kõrgehemorraagiariskiga kombinatsioonid:

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)

SSRI-d mõjutavad trombotsüütide aktivatsiooni ja suurendavad veritsusohu, mistõttu peab samaaegsel ravil SSRI-de ja tiklopidiiniga olema ettevaatlik.

.....

Pentoksüfülliin:

Kõrgehemorraagiariskiga kombinatsioonid: pentoksüfülliini ja tiklopidiiniga olema ettevaatlik.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes

(uus tekst on allajoonitud ja jämedas kirjas, kustutatud tekst on ~~läbi joonitud~~)

Pakendi infoleht

Lõik 2 „Mida on vaja teada enne [ravim] võtmist”

Muud ravimid ja [ravim]

Eriti peate teavitama oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

Selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit (nt fluoksetiini või fluvoxamiini või muud samalaadset ravimit), millega tavaliselt ravitakse depressiooni

.....

Pentoksüfülliini, ravimit, mida kasutatakse käte ja jalgade vereringe parandamiseks.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

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

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tiklodipiinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Serotoniinin kuljettajaproteiinin salpaus selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) vaikutuksesta johtaa serotoniinin pitoisuuden pienenemiseen verihiutaleessa, jolloin verihiutaleiden aggregaatio lievästi estyy, mikä saattaa estää hemostaasia. PRAC katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien ja tiklodipiinin yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois ja se on lisättävä tuotetietoihin.

Pentoksifylliinia ja tiklodipiinia samanaikaisesti saaneilla potilailla ilmeni kumulatiivisesti 73 verenvuototapausta. PRAC katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella pentoksifylliinin ja tiklodipiinin yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois ja se on lisättävä tuotetietoihin.

Näin ollen PRAC katsoi, että tarkastelluissa määräaikaissa turvallisuusraporteissa esitetyn tiedon perusteella muutokset tiklodipiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Tiklodipiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että tiklodipiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on suotuista, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.5

Seuraava varoitus on lisättävä:

Yhdistelmät, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski:

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)

Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja tiklodipiinia samanaikaisesti annettaessa on noudattava varovaisuutta, koska SSRI:t vaikuttavat verihituteiden aktivaatioon ja suurentavat verenvuotoriskiä.

.....

Pentoksifylliini:

Pentoksifylliinia ja tiklodipiinia samanaikaisesti annettaessa on noudatettava varovaisuutta suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi.

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

Pakkausseloste

Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [Kauppanimeä]

Muut lääkevalmisteet ja [Kauppanimi]

Kerro lääkärille erityisesti, jos otat:

selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjiä (kuten fluoksetiinia tai fluvoksamiinia näihin kuitenkin rajoittumatta), jota käytetään yleensä masennuksen hoitoon.

.....

pentoksifylliinia, joka on ylä- ja alaraajojen heikon verenkierron hoitoon käytettävä lääke.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous 27. tammikuuta 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12. maaliskuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11. toukokuuta 2016

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

Conclusions scientifiques

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

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

Le blocage du transporteur de la sérotonine par les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) conduit à une diminution de la concentration de sérotonine dans les plaquettes, avec une légère inhibition de l'agrégation plaquettaire ; ce qui pourrait inhiber l'hémostase. Le PRAC considère que, compte tenu des données disponibles, l'interaction des ISRS avec la ticlopidine ne peut pas être exclue et doit être ajoutée aux informations produit.

De façon cumulative, il y avait 73 cas d'hémorragie chez les patients recevant concomitamment la pentoxifylline et la ticlopidine. Le PRAC considère que, compte tenu des données disponibles, l'interaction entre la pentoxifylline et la ticlopidine ne peut pas être exclue et doit être ajoutée aux informations produit.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les Rapports Périodiques Actualisés de Pharmacovigilance (PSUR) examinés, le PRAC considère que les modifications de l'information produit des médicaments contenant la ticlopidine sont justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la ticlopidine, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicament(s) contenant la substance active ticlopidine est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

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

Annexe II

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

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

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.5

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Associations avec un risque hémorragique accru :

Inhibiteurs Sélectifs de la recapture de la Sérotonine ISRS :

Puisque les ISRS affectent l'activation plaquettaire et augmente le risque de saignement, l'administration concomitante d'ISRS et de la ticlopidine doit être entreprise avec prudence.

.....

Pentoxifylline :

En raison du risque accru de saignement, l'administration concomitante de la pentoxifylline et de la ticlopidine doit être entreprise avec prudence.

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

Notice

Section 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Produit]? »

Autres médicaments et [Produit]

Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez :

Un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (incluant la fluoxétine ou la fluvoxamine), médicaments habituellement utilisés pour traiter la dépression.

.....

Pentoxifylline, médicament utilisé pour une mauvaise circulation dans les bras et les jambes.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	27 janvier 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	12 mars 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	11 mai 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Znanstveni zaključci i razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Blokada serotoninskih transportera selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (od engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* - SSRIs) dovodi do smanjene koncentracije serotonina u trombocitima, zajedno s blagom inhibicijom agregacije trombocita, što bi moglo inhibirati hemostazu. PRAC je smatrao da se, s obzirom na dostupne podatke, interakcija između selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i tiklopidina ne može isključiti i treba je dodati u informacije o lijeku.

Kumulativno, zabilježeno je 73 slučaja krvarenja u bolesnika koji su istodobno uzimali pentoksifilin i tiklopidin. PRAC je smatrao da se, s obzirom na dostupne podatke, interakcija između pentoksifilina i tiklopidina ne može isključiti i treba je dodati u informacije o lijeku.

Stoga je, s obzirom na podatke predstavljene u pregledanim izvješćima o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi), PRAC smatrao da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže tiklopidin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

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

Dodatak II

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

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.5

Potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

Kombinacije s povećanim rizikom od krvarenja:

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (od engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI)

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni SSRI i tiklopidina, s obzirom da SSRI utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja.

.....

Pentoksifilin:

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni pentoksifilina i tiklopidina zbog povećanog rizika od krvarenja.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~preertan~~)

Uputa o lijeku

Dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati [lijek]“

Drugi lijekovi i [lijek]

Posebno obavijestite svog liječnika ako uzimate:

Selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin i fluvoksamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije.

.....

Pentoksifilin, lijek koji se koristi zbog loše cirkulacije u rukama i nogama.

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	Sastanak CMDh-a 27. siječnja 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	11. svibnja 2016.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklás

Tudományos következtetések

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

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklás

A szerotonin transzporterek szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors /SSRIs/) általi blokádjá a thrombocyták csökkent szerotonin koncentrációját és ezzel együtt enyhe thrombocyta aggregáció gátlást eredményez, ami gátolhatja a haemostasist. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az SSRI-k és a tiklopidin közötti interakció nem zárható ki és ezen információkkal ki kell egészíteni a kísérőiratokat.

Összesítve, 73 esetben fordult elő haemorrhagia pentoxifillin-t és tiklopidin-t egyidejűleg szedő betegeknél. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pentoxifillin és a tiklopidin közötti interakció nem zárható ki és ezen információkkal ki kell egészíteni a kísérőiratokat.

Emiatt, az értékelt időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben (PSUR) rendelkezésre álló adatok alapján, a PRAC indokoltnak tartja a módosítások végrehajtását a tiklopidin-t tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

A tiklopidin-re vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a tiklopidin hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

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

Alkalmazási előírás

4.5 pont

Az alábbiak szerinti figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

A vérzés fokozott kockázatával járó kombinációk:

Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/ SSRIs)

Mivel az SSRI-k befolyásolják a thrombocyta aktivációt és fokozzák a vérzés kockázatát, az SSRI-k és a tiklopidin egyidejű alkalmazása elővigyázatosságot igényel.

Pentoxifillin

A vérzés fokozott kockázata miatt a pentoxifillin és a tiklopidin egyidejű alkalmazása elővigyázatosságot igényel.

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

Betegtájékoztató

2. pont “Tudnivalók a [termék] alkalmazása előtt”

Egyéb gyógyszerek és a(z) [termék]

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

Szelektív szerotonin-visszavétel gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak

Pentoxifillin, a karok és lábak rossz vérkeringésére alkalmazott gyógyszer.

III melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. január 27 CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. március 12.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. május 11.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tíklópídín eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Hömlun serótónínflutnings af völdum sértækra serótónín-endurupptökuhemla (SSRI) dregur úr þéttni serótóníns í blóðflögum ásamt lítilsháttar hömlun á blóðflagnasamloðun sem getur hamlað blæðingarstöðvun. Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga telur PRAC að ekki sé hægt að útiloka milliverkun SSRI lyfja og tíklópídíns og á að bæta því við í upplýsingar um lyfið.

Alls voru 73 tilvik blæðingar hjá sjúklingum sem fengu pentoxifyllín og tíklópídín samhliða. Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga telur PRAC að ekki sé hægt að útiloka milliverkun pentoxifyllíns og tíklópídíns og á að bæta því við í upplýsingar um lyfið.

Því telur PRAC, byggt á niðurstöðum sem lagðar hafa verið fram við skoðun á PSUR skýrslum, að breytingar á lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda tíklópídín séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstæðna fyrir tíklópídín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem inniheldur virka efnið/efnin tíklópídín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingum 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 tíklópídín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til í samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, fjarlægður texti ~~yfirstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kaffli 4.5

Bæta skal varnaðarorðum við samkvæmt eftirfarandi:

Blæðingarhætta getur aukist við eftirfarandi samsetningar:

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI)

Þar sem SSRI lyf hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka hættu á blæðingu skal gæta varúðar við samhliða gjöf SSRI lyfja og tíklópídíns.

.....

Pentoxifyllín:

Vegna aukinnar hættu á blæðingu skal gæta varúðar við samhliða gjöf pentoxifyllíns og tíklópídíns.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, fjarlægður texti ~~yfirstrikaður~~)

Fylgiseðill

Kaffli 2 Áður en byrjað er að nota [Sérheiti]

Notkun annarra lyfja samhliða [Sérheiti]

Einkum skal láta lækninn vita ef eftirfarandi er notað:

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (þar á meðal en ekki takmarkað við fluoxetín eða fluvoxamín), lyf sem eru yfirleitt notuð við þunglyndi.

Pentoxifyllín, lyf notað við lélegu blóðflæði í hand- og fótleggjum.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	27. janúar 2016 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. mars 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (markaðsleyfishafinn sendir breytinguna inn):	11. maí 2016

ALLEGATO I

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLA
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del PRAC sugli PSURs relativi alla ticlopidina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

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

Il blocco del trasportatore della serotonina da parte degli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRIs) determina una riduzione della concentrazione di serotonina all'interno delle piastrine, insieme a una lieve inibizione dell'aggregazione piastrinica, che potrebbe inibire l'emostasi. Il PRAC ha ritenuto che, tenuto conto dei dati disponibili, l'interazione degli SSRIs con ticlopidina non può essere esclusa e deve essere aggiunta alle informazioni sul prodotto.

Inoltre, sono stati riportati in tutto 73 casi di emorragia nei pazienti che avevano ricevuto in concomitanza pentossifillina e ticlopidina. Il PRAC ha ritenuto che, in considerazione dei dati disponibili, l'interazione tra pentossifillina e ticlopidina non può essere esclusa e deve essere aggiunta alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, alla luce dei dati presentati negli PSUR esaminati, il PRAC ha ritenuto sia giustificato apportare modifiche alle informazioni sul prodotto di medicinali contenenti ticlopidina.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla ticlopidina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo ticlopidina sia immutato 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 devono essere modificate.

Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad ulteriori medicinali contenenti ticlopidina, attualmente autorizzati nell'UE o che saranno autorizzati nell'Unione Europea, siano modificate 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 (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

• Paragrafo 4.5

La seguente avvertenza deve essere aggiunta:

Associazioni che aumentano il rischio emorragico:

Inibitori Selettivi della ricaptazione della Serotonina (SSRIs)

Dal momento che gli SSRIs influenzano l'attivazione piastrinica e aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di SSRIs con ticlopidina deve essere effettuata con cautela.

.....

Pentossifillina:

A causa del maggiore rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di pentossifillina con ticlopidina deve essere effettuata con cautela.

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

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di prendere [Prodotto]"

Altri medicinali e [Prodotto]

Deve informare specificamente il medico se sta assumendo:

Un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (incluso, ma non solo, fluoxetina o fluvoxamina), medicinali di solito usati per curare la depressione.

.....

Pentossifillina, un medicinale usato per la scarsa circolazione sanguigna nelle braccia e nelle gambe.

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh del 27 gennaio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle Autorità Nazionali Competenti:	12 marzo 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio)	11 maggio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (*SSRI*) sukeliamą serotonino nešiklio blokadą sumažina serotonino koncentraciją trombocitose ir šiek tiek slopina trombocitų agregaciją, o tai gali slopinti hemostazę. *PRAC* mano, kad, atsižvelgiant į turimus duomenis, *SSRI* ir tiklopidino sąveikos atmesti negalima ir ji turi būti įtraukta į vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Iš viso nustatyti 73 kraujavimo atvejai pacientams, tuo pat metu vartojusiems pentoksifilino ir tiklopidino. *PRAC* mano, kad, atsižvelgiant į turimus duomenis, pentoksifilino ir tiklopidino sąveikos atmesti negalima ir ji turi būti įtraukta į vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į įvertinto *PASP* duomenis, *PRAC* mano, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiklopidino, 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 tiklopidino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos tiklopidino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

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

II priedas

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

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

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Turi būti įtrauktas toliau pateikiamas įspėjimas.

Kraujavimo riziką didinantys deriniai:

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai SSRI
SSRI veikia trombocitų aktyvinimą ir didina kraujavimo riziką, todėl SSRI vartoti kartu su
tiklopidinu būtina atsargiai.

.....

Pentoksifilinas:

Kadangi padidėja kraujavimo rizika, pentoksifilino vartoti kartu su tiklopidinu būtina atsargiai.

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

Pakuotės lapelis

2 skyrius „Kas žinotina prieš vartojant [vaistas]“

Kiti vaistai ir [vaistas]

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

Selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant fluoksetiną arba fluvoksaminą, tačiau
ne vien juos), t. y. vaistų, paprastai vartojamų depresijai gydyti.

.....

Pentoksifilino, vaisto, vartojamo esant sutrikusiai rankų ir kojų kraujotakai.

III

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausio 27 d. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. kovo 12 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. gegužės 11 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tiklopidīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoru (SSAI) izraisītā serotonīna transportproteīna blokāde izraisa samazinātu serotonīna koncentrāciju trombocītos, nedaudz kavējot trombocītu agregāciju, kas var nomākt hemostāzi. *PRAC* uzskata, ka, ņemot vērā pieejamos datus, SSAI mijiedarbību ar tiklopidīnu nevar izslēgt un tā jāiekļauj zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja pentoksifilīnu un tiklopidīnu, pavisam bija 73 asiņošanas gadījumi. *PRAC* uzskata, ka, ņemot vērā pieejamos datus, pentoksifilīna mijiedarbību ar tiklopidīnu nevar izslēgt un tā jāiekļauj zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ norādītos datus, *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas tiklopidīnu saturošu zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

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 tiklopidīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu tiklopidīnu, ir nemainīgs ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Kombinācijas ar paaugstinātu asiņošanas risku:

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SSAI)

Tā kā SSAI ietekmē trombocītu aktivāciju un palielina asiņošanas risku, SSAI vienlaicīgi ar tiklopidīnu jālieto piesardzīgi.

.....

Pentoksifilīns:

Palielināta asiņošanas riska dēļ pentoksifilīns vienlaicīgi ar tiklopidīnu jālieto piesardzīgi.

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

Lietošanas instrukcija

2. punkts “Kas Jums jāzina pirms [Zāļu nosaukums] lietošanas”

Citas zāles un [Zāļu nosaukums]

Jums noteikti jāpastāsta ārstam, ja lietojat:

selektīvu serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoru (tostarp fluoksetīnu vai fluvoksamīnu, bet ne tikai šīs zāles) – šīs zāles parasti lieto depresijas ārstēšanai.

.....

pentoksifilīnu – zāles, ko lieto roku un kāju asinsrites traucējumu ārstēšanai

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada 27. janvāra CMDh sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 12. marts
Vienošanās ieviešana dalībvalstīs (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 11. maijs

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

L-imblukkar tat-trasportatur ta' serotonin mill-Inibituri Selettivi tat-Tehid mill-Ġdid ta' Serotonin (SSRIs) iwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' serotonin ġewwa l-plejtlit, flimkien ma' inibizzjoni ħafifa ta' aggregazzjoni tal-plejtlits, li jista' jinibixxi l-omeostasi. Il-PRAC ikkonsidra li, minhabba d-dejta disponibbli, interazzjoni bejn SSRIs u ticlopidine ma tistax tiġi eskluża u għandha tiġi miżjuda fl-informazzjoni tal-prodott.

B'mod kumulattiv, kien hemm 73 każ ta' emorraġija f'pazjenti li fl-istess ħin irċewew pentoxifylline u ticlopidine. Il-PRAC ikkonsidra li, minhabba d-dejta disponibbli, interazzjoni bejn pentoxifylline u ticlopidine ma tistax tiġi eskluża u għandha tiġi miżjuda fl-informazzjoni tal-prodott.

Għalhekk, skont id-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) irrieduti, il-PRAC ikkonsidra li l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom ticlopidine kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal ticlopidine is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) ticlopidine huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

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

Anness II

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

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

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.5

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

It-teħid ma' prodotti mediċinali oħra li jżidu r-riskju ta' emorraġġja:

Inibituri Selettivi tat-Teħid mill-Ġdid ta' Serotonin SSRIs

Peress li l-SSRIs jaffettwaw l-attivazzjoni tal-plejtlits u jżidu r-riskju ta' fsada, it-teħid fl-istess ħin ta' SSRIs u ticlopidine għandu jsir b'kawtela.

Pentoxifylline:

Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada, it-teħid fl-istess ħin ta' pentoxifylline u ticlopidine għandu jsir b'kawtela.

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

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tieħu [Prodott]"

Mediċini oħra u [Prodott]

B'mod speċifiku għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed/a tieħu:

Inibitur Selettiv tat-Teħid mill-Ġdid ta' Serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat biss għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw għat-trattament tad-dipressjoni.

Pentoxifylline, mediċina użata għaċ-ċirkolazzjoni ħażina fid-dirgħajn u fis-saqajn.

Anness III

Kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh 27 Jannar 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	12 Marzu 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	11 Mejju 2016

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

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

De blokkade van de serotoninetransporter door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) leidt tot een verminderde concentratie van serotonine in de bloedplaatjes, samen met een lichte remming van bloedplaatjesaggregatie, wat de hemostase zou kunnen remmen. Het PRAC is van mening, met het oog op de beschikbare gegevens, dat de interactie van SSRI's met ticlopidine niet kan worden uitgesloten en moet worden toegevoegd aan de productinformatie.

In totaal waren er 73 gevallen van bloeding bij patiënten die gelijktijdig pentoxifylline en ticlopidine kregen. Het PRAC is van mening, met het oog op de beschikbare gegevens, dat de interactie van pentoxifylline met ticlopidine niet kan worden uitgesloten en moet worden toegevoegd aan de productinformatie.

Gezien de beschikbare gegevens was het PRAC derhalve van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die ticlopidine bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ticlopidine is de CMDh van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) ticlopidine 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 ticlopidine 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

- Rubriek 4.5

Een waarschuwing moet toegevoegd worden als volgt:

Combinaties met een verhoogd bloedingsrisico:

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Omdat SSRI's de bloedplaatjesactivatie beïnvloeden en het bloedingsrisico verhogen, moet de gelijktijdige toediening van SSRI's met ticlopidine met voorzichtigheid gebeuren.

.....

Pentoxifylline:

Omwille van het verhoogde bloedingsrisico moet de gelijktijdige toediening van pentoxifylline en ticlopidine met voorzichtigheid gebeuren.

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

Bijsluiter

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts met name als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

Een selectieve serotonineheropnameremmer (incl. maar niet beperkt tot fluoxetine of fluvoxamine), geneesmiddelen gewoonlijk gebruikt bij behandeling van depressie.

.....

Pentoxifylline, een geneesmiddel gebruikt bij slechte circulatie in armen en benen.

Annex III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	27 januari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2016

VEDLEGG I

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSENE

Vitenskapelige konklusjoner

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

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) blokkerer serotonintransportøren som fører til en redusert konsentrasjon av serotonin inne i blodplaten, og også en svak hemming av plateaggregasjon, noe som kan hindre hemostase. PRAC anser at på bakgrunn av tilgjengelige data kan en interaksjon mellom SSRI og tiklopidin ikke utelukkes og bør legges til i produktinformasjonen.

Tilsammen var det 73 tilfeller av blødning hos pasienter som fikk samtidig behandling med pentoksifyllin og tiklopidin. PRAC anser at på bakgrunn av tilgjengelige data kan en interaksjon mellom pentoksifyllin og tiklopidin ikke utelukkes og bør legges til i produktinformasjonen.

Basert på gjennomgang av dataene som er presentert i PSUR, anser PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder tiklopidin er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

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

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-evalueringen skal endres. I den grad flere legemidler som inneholder tiklopidin er godkjent i EU/EØS eller er under behandling for fremtidig godkjenning i EU/EØS, anbefaler CMDh at også disse markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt godkjente legemidler

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

Preparatomtalen

- Pkt. 4.5

En advarsel bør legges til på følgende måte:

Kombinasjoner med økt risiko for blødning:

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

Pga. at SSRI påvirker blodplateaktivering og øker risikoen for blødning, bør forsiktighet utvises ved samtidig behandling med SSRI og tiklopidin.

.....

Pentoksifyllin:

Pga. økt risiko for blødning, bør forsiktighet utvises ved samtidig behandling med pentoksifyllin og tiklopidin.

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

Pakningsvedlegget

Avsnitt 2 "Hva du må vite før du tar [Produkt]"

Andre legemidler og [Produkt]

Du bør spesielt fortelle det til legen din dersom du bruker:

En selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes til å behandle depresjon.

.....

Pentoksifyllin, et legemiddel mot dårlig blodsirkulasjon i armer og ben.

Vedlegg III
Tidsplan for implementering

Tidsplan for implementering av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møtet 27. januar 2016
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	12. mars 2016
Medlemslandene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. mai 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

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

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Blokowanie transportera serotoniny przez selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) powoduje zmniejszenie stężenia serotoniny w płytkach krwi wraz z nieznacznym hamowaniem agregacji płytek, co może hamować hemostazę. Komitet PRAC uznał, że w świetle dostępnych danych nie można wykluczyć interakcji SSRI z tyklopidyną i należy dodać stosowną informację w drukach informacyjnych.

Łącznie opisano 73 przypadki krwotoków u pacjentów otrzymujących równocześnie pentoksyfilinę i tyklopidynę. Komitet PRAC uznał, że w świetle dostępnych danych nie można wykluczyć interakcji pentoksyfiliny z tyklopidyną i należy dodać stosowną informację w drukach informacyjnych.

W oparciu o dane przedstawione w raportach PSUR, PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających tyklopidynę.

CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tyklopidyny, CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających, jako substancję czynną tyklopidynę nie zmienił się, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające tyklopidynę są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych
do obrotu na szczeblu krajowym**

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst **podkreślono i pogrubiono**, tekst usunięty ~~przekreślono~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Skojarzenia związane ze zwiększonym ryzykiem krwawień:

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Ponieważ SSRI wpływają na aktywację płytek krwi i zwiększają ryzyko krwawienia, podczas jednoczesnego podawania SSRI z tyklopidyną konieczne jest zachowanie ostrożności.

.....

Pentoksyfilina

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, podczas jednoczesnego podawania pentoksyfiliny z tyklopidyną konieczne jest zachowanie ostrożności.

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst **podkreślono i pogrubiono**, tekst usunięty ~~przekreślono~~) >

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku [Nazwa produktu]”

[Nazwa produktu] a inne leki

Należy poinformować lekarza o stosowaniu następujących leków:

selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (w tym, ale nie tylko, fluoksetyna lub fluwoksamina), leki najczęściej stosowane w leczeniu depresji

.....

pentoksyfilina, lek stosowany w leczeniu zaburzeń krążenia w obrębie rąk i nóg

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh w dniu 27 stycznia 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	12 marca 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11 maja 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação PRAC nos RPSs para a ticlopidina, as conclusões científicas são as seguintes:

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

O bloqueio do transportador de serotonina pelos Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) leva a uma concentração diminuída de serotonina nas plaquetas, juntamente com uma ligeira inibição da agregação plaquetária, o que pode inibir a hemostase. O PRAC considerou que, tendo em conta os dados disponíveis, a interação dos ISRSs com a ticlopidina não pode ser excluída e deve ser adicionada à informação do medicamento.

Cumulativamente, houve 73 casos de hemorragia em doentes que receberam concomitantemente pentoxifilina e ticlopidina. O PRAC considerou que, tendo em conta os dados disponíveis, a interação da pentoxifilina com a ticlopidina não pode ser excluída e deve ser adicionada à informação do medicamento.

Como tal, tendo em conta os dados apresentados nos RPSs revistos, o PRAC considerou que são justificadas as alterações na informação do produto dos medicamentos contendo ticlopidina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas para a ticlopidina, o CMDh considera que o balanço risco-benefício do(s) medicamento(s) contendo a substância activa ticlopidina se mantém desde que sujeitos às alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh concluiu que a(s) autorização (ões) de introdução no Mercado dos medicamentos no âmbito deste RPS particular devem ser alteradas. Tendo em conta os medicamentos contendo ticlopidina actualmente autorizados na UE ou que sejam sujeitos a futuros procedimentos de autorização na UE, o CMDh recomenda que estas Autorizações de Introdução no Mercado sejam alteradas da mesma forma.

Anexo II

Alterações às informações do produto de medicamentos autorizados a nível nacional

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

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Deve adicionar-se um aviso conforme se descreve de seguida:

Associações com risco hemorrágico aumentado:

Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina ISRSs

Dado que os ISRSs afetam a ativação das plaquetas e aumentam o risco de hemorragia, a administração concomitante de ISRSs com ticlopidina deve ser feita com precaução.

.....

Pentoxifilina:

Devido ao risco aumentado de hemorragia, a administração concomitante de pentoxifilina com ticlopidina deve ser feita com precaução.

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

Folheto Informativo

Secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar [Produto]”

Outros Medicamentos e [Produto]

Deve especificamente informar o seu médico se tomar:

Um inibidor selectivo da recaptação da serotonina (incluindo mas não se restringindo à fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos normalmente usados para tratar a depressão.

.....

Pentoxifilina, um medicamento usado para a fraca circulação nos braços e nas pernas.

Anexo III

Calendário para implementação desta posição

Calendário para implementação desta posição

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião de 27 janeiro 2016 CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo	12 março 2016
Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão de alteração pelo Titular de Autorização de Introdução do Mercado)	11 maio 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ticlopidină transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice sunt următoarele:

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

Blocarea transportorului de serotonină de către inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) determină scăderea concentrației serotoninei în trombocit, împreună cu o inhibare ușoară a agregării plachetare, care poate inhiba hemostaza. PRAC consideră că, având în vedere datele disponibile, nu poate fi exclusă interacțiunea ISRS cu ticlopidina și trebuie adăugată în informațiile despre medicament.

În total, au existat 73 de cazuri de hemoragie la pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și ticlopidină. PRAC consideră că, având în vedere datele disponibile, nu poate fi exclusă interacțiunea pentoxifilinei cu ticlopidina și trebuie adăugată în informațiile despre medicament.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC consideră că modificările informațiilor despre medicamentele care conțin ticlopidină au fost necesare.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

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

Pe baza concluziilor științifice pentru ticlopidină, opinia CMDh este că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active ticlopidină nu s-a modificat, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE) și alte medicamente care conțin ticlopidină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile despre medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

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

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Asocieri cu risc hemoragic crescut:

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ISRS

Deoarece ISRS influențează activarea plachetară și cresc riscul de sângerare, administrarea concomitentă a ISRS și ticlopidinei trebuie efectuată cu prudență.

.....

Pentoxifilină:

Din cauza riscului crescut de sângerare, administrarea concomitentă a pentoxifilinei și ticlopidinei trebuie efectuată cu prudență.

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

Prospect

Pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați [Medicament]”

Alte medicamente împreună cu [Medicament]

Trebuie să spuneți cu excitate medicului dumneavoastră dacă luați:

Un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (inclusiv, dar fără a se limita la, fluoxetină sau fluvoxamină), medicamente utilizate de obicei pentru tratarea depresiei.

.....

Pentoxifilină, un medicament utilizat pentru circulația deficitară de la nivelul mâinilor și picioarelor.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din 27 ianuarie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12 Martie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 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 tiklopidín sú vedecké závery nasledovné:

Vedecké závery a dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutí o registrácii

Blokáda serotonínového transportéru selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) spôsobuje zníženie koncentrácie serotonínu vo vnútri krvných doštičiek a zároveň miernu inhibíciu agregácie krvných doštičiek, čo môže inhibovať hemostázu. Z hľadiska dostupných údajov prišiel výbor PRAC k záveru, že interakciu SSRIs s tiklopidínom nemožno vylúčiť a má sa pridať do písomnej informácie.

Celkovo bolo 73 prípadov hemorágie u pacientov užívajúcich súčasne pentoxifylín a tiklopidín. Z hľadiska dostupných údajov prišiel výbor PRAC k záveru, že interakciu pentoxifylínu s tiklopidínom nemožno vylúčiť a má sa pridať do písomnej informácie.

Preto, vzhľadom na aktuálne údaje v preskúmanom PSUR(och) považuje PRAC zmeny v písomnej informácii o liekoch s obsahom tiklopidínu 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 tiklopidín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho liečivo tiklopidín je priaznivý 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 tiklopidín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

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

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Má sa pridať nasledovné upozornenie:

Kombinácie so zvýšeným rizikom hemorágie:

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)

Keďže SSRIs ovplyvňujú aktiváciu krvných doštičiek a zvyšujú riziko krvácania, má sa súbežné podávanie SSRIs s tiklopidínom vykonávať s opatrnosťou.

.....

Pentoxifylín:

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania sa má súbežné podávanie pentoxifylínu s tiklopidínom vykonávať s opatrnosťou.

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

Písomná informácia

Časť 2 "Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [Liek]"

Iné lieky a [Liek]

Osobitne povedzte vášmu lekárovi ak užívate:

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (vrátane, ale nie výlučne iba, fluoxetínu alebo fluvoxamínu), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie.

.....

Pentoxifylín, liek používaný pri zhoršenom prekrvení horných a dolných končatín.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	27. januára 2016 zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marca 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. mája 2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

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

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

Blokada serotoninskega prenašalca s selektivnimi zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI) vodi do zmanjšane koncentracije serotonina v trombocitu, skupaj z rahlim zaviranjem agregacije trombocitov, ki bi lahko preprečila hemostazo. Odbor PRAC meni, da glede na razpoložljive podatke interakcij SSRI z tiklopidinom ni mogoče izključiti in jih je treba dodati v informacije o zdravilu.

Kumulativno je bilo 73 primerov krvavitev pri bolnikih, ki so sočasno prejeli pentoksifilin in tiklopidin. Odbor PRAC meni, da je glede na razpoložljive podatke interakcije pentoksifilina s tiklopidinom ni mogoče izključiti in jo je treba dodati v informacije o zdravilu.

Odbor PRAC zato glede na podatke, predstavljene v pregledanem PSUR/pregledanih PSUR, meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo tiklopidin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tiklopidin je skupina CMDh mnenja, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo zdravilno učinkovino tiklopidin, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. V kolikor imajo trenutno dovoljenje v EU druga zdravila, ki vsebujejo tiklopidin, ali bodo takšna zdravila predmet postopkov za pridobitev dovoljenja v EU v prihodnje, skupina CMDh priporoča tudi ustrezno spremembo njihovih dovoljenj za promet.

Priloga II

**Sprememba 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 s krepkim tiskom, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.5

Opozorilo je treba dodati, kot sledi:

Kombinacije, pri katerih je povečano tveganje za krvavitve:

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Ker SSRI vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, je ob sočasnem jemanju SSRI in tiklopidina potrebna previdnost.

.....

Pentoksifilin:

Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je ob sočasnem jemanju pentoksifilina in tiklopidina potrebna previdnost.

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

Navodilo za uporabo

Poglavlje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]"

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Podrobno morate obvestiti svojega zdravnika, če jemljete:

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (vključno z, vendar ne omejeno na fluoksetin ali fluvoksamin), zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje depresije.

.....

Pentoksifilin, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nezadostne prekrvavitve rok in nog.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Sprejetje odločitve skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh 27. januarja 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2016
Uveljavitev odločitve s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

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

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

Blockering av serotonintransportören via selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) leder till minskad koncentration av serotonin i blodplättarna, samt svag hämning av blodplättsaggregering, vilket kan hämma hemostas. PRAC ansåg att, med tanke på tillgängliga data, kan en interaktion mellan SSRI:er och tiklopidin inte uteslutas och bör läggas till i produktinformationen.

Totalt sett var det 73 fall av blödning hos patienter som samtidigt fick pentoxifyllin och tiklopidin. PRAC ansåg att, med tanke på tillgängliga data, kan en interaktion mellan pentoxifyllin och tiklopidin inte uteslutas och bör läggas till i produktinformationen.

Därför, med hänsyn till de data som presenterades i de(n) granskade PSUR:erna(en), ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller tiklopidin var berättigade.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

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

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

Bilaga II

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

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

Sammanfattning av produkttegenskaper

- Avsnitt 4.5

En varning ska läggas till enligt följande:

Kombinationer med ökad blödningsrisk:

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Eftersom SSRI påverkar trombocytaktivering och ökar blödningsrisken, bör försiktighet vidtas vid samtidig administrering av SSRI och tiklopidin.

.....

Pentoxifyllin:

På grund av den ökade blödningsrisken, bör försiktighet vidtas vid samtidig administrering av pentoxifyllin och tiklopidin.

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

Bipacksedel

Avsnitt 2 "Vad du behöver veta innan du tar [Produkt]"

Andra läkemedel och [Produkt]

Tala om för läkare om du tar:

En selektiv serotoninåterupptagshämmare (till exempel fluoxetin eller fluvoxamin), läkemedel som vanligtvis används för behandling av depression.

.....

Pentoxifyllin, ett läkemedel som används för dålig blodcirkulation i armar och ben.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	27 januari 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 mars 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2016