



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 October 2015
EMA/269956/2015
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: cilostazol

Procedure no.: PSUSA/00010209/201502



Annex I

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

Scientific conclusions

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

Data from non-clinical studies have shown inhibition of oocyte maturation in mice treated with cilostazol, and hence possible contraceptive effects. The data highlight the ability of cilostazol to inhibit the maturation of oocytes with a potential to decrease fertility. Cilostazol plasma exposures were not measured in the rat, mouse and primate fertility studies and therefore the potential clinical relevance of these findings are unknown. A study is currently underway in humans. Based on the data from the non-clinical studies in mice, a short qualitative summary should be included in sections 4.6 and 5.3 of the SmPC to reflect those findings.

Therefore, in view of available data, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing cilostazol, were warranted.

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

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations

On the basis of the scientific conclusions for cilostazol the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance cilostazol is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing cilostazol 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 products

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

- Section 4.6

The following text should be reflected:

~~Cilostazol did not alter fertility in animal studies.~~ **Cilostazol reversibly impaired fertility of female mice but not in other animal species (see section 5.3). The clinical significance is unknown.**

- Section 5.3

The following text should be added:

Cilostazol inhibited mouse oocyte maturation *in vitro*, and in female mice caused a reversible impairment of fertility. No effect on fertility was observed in rats or in non-human primates. The relevance to humans is unknown.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	October 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	5 December 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	3 February 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 цилостазол научните заключения са, както следва:

Данните от неклинични проучвания показват инхибиране на съзряването на ооцитите при мишки, третирани с цилостазол, и следователно възможен контрацептивен ефект. Данните подчертават способността на цилостазол да инхибира съзряването на ооцитите, с потенциал за намаляване на фертилитета. Плазмените експозиции на цилостазол не са измерени при проучванията за фертилитета при плъхове, мишки и примати, поради което потенциалната клинична значимост на тези резултати е неизвестна. Понастоящем се провежда проучване при хора. Въз основа на данните от неклиничните проучвания при мишки, в точки 4.6 и 5.3 на КХП трябва да се включи кратко резюме, отразяващо тези резултати.

По тази причина, предвид наличните данни, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи цилостазол, 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 цилостазол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи активното вещество цилостазол, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна 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 цилостазол, 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 лекарствени продукти, разрешени по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.6

Следният текст трябва да бъде отразен:

~~Цилостазол не промени фертилитета при изследвания на животни.~~ **Цилостазол обратимо нарушава фертилитета при женски мишки, но не и при други животински видове (вж. точка 5.3). Клиничната значимост е неизвестна.**

- Точка 5.3

Следният текст трябва да бъде добавен:

Цилостазол инхибира съзряването на ооцитите при мишки *in vitro* и причинява обратимо нарушение на фертилитета при женските мишки. Не е наблюдаван ефект върху фертилитета при плъхове или нечовекоподобни примати. Значението за хората е неизвестно.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	октомври 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	05.12.2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	03.02.2016 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) cilostazolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Data z neklinických studií prokázaly inhibici zrání oocytů u myši léčených cilostazolem, tedy možné antikoncepční účinky. Data zdůrazňují schopnost cilostazolu inhibovat zrání oocytů, z čehož vyplývá potenciál snížení fertility. Plazmatické expozice cilostazolu nebyly měřeny ve studiích fertility u potkanů, myši a primátů, a proto není potenciální klinická relevance těchto zjištění známa. V současné době probíhá studie u lidí. Na základě údajů z neklinických studií u myši má být do bodů 4.6 a 5.3 Souhrnu údajů o přípravku zařazen kvalitativní souhrn, který tato zjištění reflektuje.

S ohledem na dostupné údaje se tedy výbor PRAC domnívá, že změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících cilostazol jsou oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se cilostazolu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku cilostazol je příznivý 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 cilostazolu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.6

Má být zakomponován následující text:

~~Cilostazol nezpůsobil změnu fertility ve studiích u zvířat.~~ **Cilostazol vratně narušil fertilitu samic myši, nikoliv však jiných živočišných druhů (viz bod 5.3). Klinický význam není znám.**

- Bod 5.3

Má být přidán následující text:

Cilostazol inhiboval zrání oocytů u myši *in vitro* a u samic myši způsobil vratné narušení fertility. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu u potkanů nebo u primátů. Význam pro člověka není znám.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	05/12/2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	03/02/2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

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

Data fra prækliniske studier har vist hæmning af oocyt-modningen – og dermed mulig svangerskabsforebyggende virkning – hos mus, der er behandlet med cilostazol. Disse data fremhæver cilostazols evne til at hæmme modningen af oocytter og dets potentiale til at reducere fertiliteten. Cilostazols plasmaeksponering blev ikke målt i fertilitetsstudierne hos rotter, mus og primater, og derfor er den potentielle kliniske relevans af disse fund ikke kendt. Et studie hos mennesker er ved at blive gennemført. Baseret på dataene fra de prækliniske studier hos mus skal produktresuméets pkt. 4.6 og 5.3 indeholde en kort, kvalitativ beskrivelse af disse fund.

Med udgangspunkt i de tilgængelige data vurderer PRAC således, at de foreslåede ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder cilostazol, er velbegrundede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse

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

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

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet
(ny tekst er **understreget og skrevet med fed skrift**, slettet tekst er gennemstreget)

- Punkt 4.6

Nedenstående tekst skal fremstå som følger:

~~Cilostazol ændrede ikke fertiliteten i dyreforsøg.~~ **Cilostazol nedsatte reversibelt fertiliteten hos hunnus, men ikke hos andre dyrearter (se pkt. 5.3). Den kliniske betydning af dette kendes ikke.**

- Punkt 5.3

Følgende tekst skal tilføjes:

Cilostazol hæmmede oocyt-modningen hos mus *in vitro* og forårsagede reversibel nedsættelse af fertiliteten hos hunnus. Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter og ikke-menneskelige primater. Relevansen af dette for mennesker kendes ikke.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde oktober 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	05/12/2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	03/02/2016

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 Cilostazol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Daten aus nicht-klinischen Studien belegen bei Mäusen, die mit Cilostazol behandelt wurden, eine Inhibierung der Reifung der Oozyten und somit einen möglichen Verhütungseffekt. Die Daten heben die Fähigkeit von Cilostazol, die Reifung von Oozyten zu inhibieren, mit der Möglichkeit die Fertilität zu senken, hervor. Die Cilostazol-Exposition im Plasma wurde bei Fertilitätsstudien mit Ratten, Mäusen und Primaten nicht ermittelt und daher ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse unbekannt. Derzeit wird eine Studie am Menschen durchgeführt. Aufgrund der Daten aus den nicht-klinischen Studien an Mäusen, muss eine kurze qualitative Zusammenfassung in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Fachinformation eingefügt werden, um auf diese Erkenntnisse einzugehen.

Daher hat die PRAC, in Anbetracht der verfügbaren Daten, erwogen, dass Änderungen in den Produktinformationen von Arzneimitteln die Cilostazol enthalten, gerechtfertigt waren.

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 Cilostazol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Cilostazol enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv 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 Cilostazol 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

- Abschnitt 4.6

Der folgende Text muss wiedergegeben werden:

~~Cilostazol hat keinen Einfluss auf die Fertilität in tierexperimentellen Studien.~~ **Cilostazol hat die Fertilität weiblicher Mäuse reversibel beeinträchtigt, bei anderen Tierspezies trat dies aber nicht auf (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Signifikanz ist unbekannt.**

- Abschnitt 5.3

Der folgende Text muss eingefügt werden:

Cilostazol inhibiert *in vitro* die Reifung der Oozyten von Mäusen und löste bei weiblichen Mäusen eine Beeinträchtigung der Fertilität aus. Bei Ratten oder nicht-menschlichen Primaten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt. Die Relevanz für Menschen ist unbekannt.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	05. 12. 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	03. 02. 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Τα δεδομένα από μη κλινικές δοκιμές έχουν δείξει αναστολή της ωρίμανσης των ωοκυττάρων σε ποντίκια που λαμβάνουν θεραπεία με cilostazol, συνεπώς και πιθανή αντισυλληπτική δράση. Τα δεδομένα αναδεικνύουν την ικανότητα της cilostazol να αναστέλει την ωρίμανση των ωοκυττάρων, με ενδεχόμενη μείωση της γονιμότητας. Ο βαθμός έκθεσης της cilostazol στο πλάσμα δεν μετρήθηκε κατά τις μελέτες γονιμότητας που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους, ποντίκια και πρωτεύοντα, συνεπώς η ενδεχόμενη κλινική συνάφεια αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Επί του παρόντος βρίσκεται σε εξέλιξη μια μελέτη σε ανθρώπους. Με βάση τα δεδομένα από μη κλινικές μελέτες σε ποντίκια, μια σύντομη ποιοτική περίληψη πρέπει να συμπεριληφθεί στις ενότητες 4.6 και 5.3, προκειμένου να αναφέρονται αυτά τα ευρήματα.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC έκρινε ότι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cilostazol ήταν βάσιμες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την cilostazol, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία cilostazol είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

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

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

(το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονα γράμματα, το διαγραμμένο κείμενο φέρει διακριτή διαγραφή)

- Ενότητα 4.6

Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να αναφέρεται:

~~Η σιλοσταζόλη δεν αλλοίωσε τη γονιμότητα κατά τις μελέτες σε ζώα. Η σιλοσταζόλη διατάραξε με αντιστρέψιμο τρόπο τη γονιμότητα στα θηλυκά ποντίκια, αλλά όχι σε άλλα είδη ζώων (βλ. ενότητα 5.3). Η κλινική σημασία είναι άγνωστη.~~

- Ενότητα 5.3

Το ακόλουθο κείμενο πρέπει να προστεθεί:

Η σιλοσταζόλη ανέστειλε την ωρίμανση των ωοκυττάρων στα ποντίκια *in vitro*, και στα θηλυκά ποντίκια προκάλεσε αναστρέψιμη διαταραχή της γονιμότητας. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων ή των μη ανθρώπινων πρωτεύοντων. Η συνάφεια για τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	05/12/2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	03/02/2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

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

Los datos recogidos en los estudios preclínicos han mostrado una inhibición de la maduración de los ovocitos en ratones tratados con cilostazol y, por tanto, posibles efectos anticonceptivos. Dichos datos destacan la capacidad de cilostazol para inhibir la maduración de los ovocitos, lo que podría reducir la fertilidad. En los estudios de fertilidad realizados con ratas, ratones y primates, no se analizó la exposición en plasma a cilostazol, por lo que se desconoce la posible importancia clínica de dichos datos. Actualmente, se está efectuando un estudio en seres humanos. En función de los datos recogidos en los estudios preclínicos con ratones, se debe incluir un breve resumen cualitativo en las secciones 4.6 y 5.3 de la ficha técnica para presentar dichos resultados.

Por tanto, a la vista de los datos disponibles, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen cilostazol estaban justificados.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para cilostazol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo cilostazol es favorable 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 cilostazol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6

Se debe reproducir el siguiente texto:

~~En los estudios realizados con animales, cilostazol no alteró la fertilidad.~~ **Cilostazol redujo reversiblemente la fertilidad de los ratones hembra, pero no en otras especies animales (ver sección 5.3). Se desconoce su importancia clínica.**

- Sección 5.3

Se debe añadir el siguiente texto:

Cilostazol inhibió la maduración *in vitro* de los ovocitos murinos y, en los ratones hembra, provocó una reducción reversible de la fertilidad. No se observó ningún efecto en la fertilidad de las ratas ni en los primates no humanos. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en octubre de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	05/12/2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	03/02/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet tsilostasooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Prekliiniliste uuringute andmed on näidanud munarakkude küpsemise pärssumist tsilostasooliga ravitud hiirtel ning seeläbi ka võimalikku kontratseptiivset toimet. Need andmed rõhutavad tsilostasooli võimet munarakkude küpsemist pärssida, mis võib omakorda viljakust vähendada. Rottide, hiirte ja primaatide viljakusuuringutes ei mõõdetud tsilostasooli taset plasmas, mistõttu ei ole nende leidude võimalik kliiniline asjakohasus teada. Inimuuring on hetkel toimumas. Hiirtel läbi viidud prekliiniliste uuringute andmete põhjal tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.6 ja 5.3 lisada nende leidude lühike kvalitatiivne kokkuvõte.

Seega, võttes arvesse olemasolevad andmed, leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et tsilostasooli sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmise on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Tsilostasooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet tsilostasool sisaldava ravimi kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hinnangus käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tsilostasooli sisaldavatele ravimitele, soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

- Lõik 4.6

Järgmist teksti tuleb muuta:

~~Tsilostasool ei muutnud loomuringutes viljakust.~~ **Tsilostasool tekitab pöörduvat viljakuse langust emastes hiirtes, aga mitte teistes loomaliikides (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline olulisus on teadmata.**

- Lõik 5.3

Järgmine tekst tuleb lisada:

Tsilostasool pärssis hiire munarakkude küpsemist *in vitro* ja tekitab emastes hiirtes pöörduvat viljakuse langust. Rottide ja primaatide puhul mõju viljakusele ei ilmnenud. Selle leiu olulisus inimeste puhul on teadmata.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek oktoobris 2015
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	05/12/2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	03/02/2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

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

Cilostazol saaneilla hiirillä on ei-kliinisissä tutkimuksissa osoitettu oosyyttien maturaation inhibitiota ja näin ollen mahdollisia raskautta ehkäiseviä vaikutuksia. Tutkimustiedot korostavat cilostazol kykyä estää oosyyttien maturaatiota, mikä aiheuttaa mahdollista hedelmällisyyden vähenemistä. Rotilla, hiirillä ja kädellisillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole mitattu plasma-altistusta cilostazol; näin ollen näiden tulosten mahdollisesta kliinisestä merkittävydestä ei ole tietoa. Ihmistutkimus on parhaillaan käynnissä. Näitä tuloksia kuvaava, ei-kliinisten hiiritutkimusten tuloksiin perustuva lyhyt, laadullinen yhteenveto tulisi lisätä valmisteyhteenvedon kohtiin 4.6 ja 5.3.

Näin ollen PRAC katsoi saatavilla oleviin tietoihin perustuen, että muutokset cilostazol sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat perusteltuja.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Cilostazol koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että cilostazol sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset
(uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti yliviivattu)

- Kohta 4.6

Tekstiin tulee tehdä seuraava muutos:

~~Silostatsoli ei eläinkokeissa muuttanut hedelmällisyyttä.~~ **Silostatsoli heikensi hedelmällisyyttä palautuvasti naarashiirillä, mutta ei muilla eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Tulosten kliinistä merkitystä ei tunneta.**

- Kohta 5.3

Seuraava teksti tulee lisätä:

Silostatsoli inhiboi oosyyttien maturaatiota *in vitro*, ja aiheutti naarashiirillä palautuvaa hedelmällisyyden heikentymistä. Rotilla ja kädellisillä eläimillä ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen. Tulosten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuussa 2015
Sopimuksen liitteiden käännosten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	05.12.2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	03.02.2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

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

Les données d'études non cliniques ont montré une inhibition de la maturation des ovocytes chez des souris traitées par cilostazol, et par conséquent, des effets contraceptifs éventuels. Les données soulignent la capacité du cilostazol à inhiber la maturation des ovocytes, avec une possibilité de réduire la fertilité. L'exposition plasmatique au cilostazol n'ayant pas été mesurée dans les études de fertilité chez le rat, la souris et le primate, la pertinence clinique potentielle de ces résultats est donc inconnue. Une étude est actuellement en cours chez l'homme. Sur la base des données d'études non cliniques chez la souris, un bref résumé qualitatif doit être inclus dans les rubriques 4.6 et 5.3 du RCP pour faire état de ces observations.

En conséquence, au vu des données disponibles, le PRAC a estimé que des modifications des informations sur le produit des médicaments contenant du cilostazol étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la recommandation de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au cilostazol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant la substance active cilostazol est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que 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 du cilostazol 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

- Rubrique 4.6

Le texte suivant doit être reflété :

~~Le cilostazol n'a pas eu d'effet sur la fertilité dans les études chez l'animal.~~ **Le cilostazol a entraîné une altération réversible de la fertilité chez des souris femelles mais pas chez d'autres espèces animales (voir rubrique 5.3). La signification clinique est inconnue.**

- Rubrique 5.3

Le texte suivant doit être ajouté :

Le cilostazol a inhibé la maturation d'ovocytes de souris *in vitro* et a entraîné une altération réversible de la fertilité chez des souris femelles. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le rat et le primate non humain. La pertinence chez l'homme est inconnue.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Octobre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	05/12/2015
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) :	03/02/2015

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 cilostazol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Podaci iz nekliničkih ispitivanja pokazuju inhibiciju sazrijevanja oocita u miševa liječenih cilostazol, i stoga moguće kontracepcijske učinke. Iz podataka je uočljivo da cilostazol ima sposobnost inhibirati sazrijevanje oocita, s mogućnošću smanjenja plodnosti. Izloženost cilostazolu u plazmi nije bila mjerena u ispitivanjima plodnosti u štakora, miša i primata pa stoga mogući klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Trenutno se provodi ispitivanje u ljudi. U dijelove 4.6 i 5.3 sažetka opisa svojstava lijeka treba uključiti kratki kvalitativni sažetak temeljen na podacima iz nekliničkih ispitivanja u miševa, koji će odražavati te nalaze.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže cilostazol 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 cilostazol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar cilostazol 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 cilostazol.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6

Potrebno je prikazati sljedeći tekst:

~~Cilostazol nije promijenio plodnost u ispitivanjima na životinjama.~~ **Cilostazol je reverzibilno smanjio plodnost u ženki miševa, ali ne i drugih životinjskih vrsta (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj nije poznat.**

- Dio 5.3

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

Cilostazol je inhibirao sazrijevanje oocite miša *in vitro*, a u ženki miševa uzrokovao je reverzibilno smanjenje plodnosti. U štakora i ne-ljudskih primata nije opažen učinak na plodnost. Važnost tog nalaza za ljude nije poznata.

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u listopadu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	05. prosinca 2015.
Provedba sporazuma u državama a članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	03. veljače 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

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

Nem-klinikai vizsgálatok adatai a petesejtérés gátlására, ezáltal lehetséges fogamzásgátló hatásra utaltak cilosztazollal kezelt egereknél. Az adatok felhívják a figyelmet a cilosztazol azon képességére, hogy gátolja a petesejtérést és ez által esetleg csökkenti a termékenységet. A cilosztazol plazma-expozícióit nem mérték a patkányokon, egereken és főemlősökön végzett fertilitásvizsgálatokban, ezért ezeknek az eredményeknek az esetleges klinikai relevanciája nem ismert. Jelenleg folyamatban van egy embereken végzett vizsgálat. Az egereken végzett nem-klinikai vizsgálatok adatai alapján az említett eredményeket tükröző rövid kvalitatív összefoglalót célszerű belefoglalni az alkalmazási előírás 4.6 és 5.3 pontjaiba.

Ennek megfelelően – a rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve a – PRAC úgy vélte, hogy a cilosztazol tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítás indoklása

A cilosztazolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a cilosztazol hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

- 4.6 pont

A következő szöveget kell belefoglalni:

~~A cilosztazol nem módosította a termékenységet állatkísérletekben.~~ **A cilosztazol a termékenység reverzibilis károsodását okozta nőstény egereknél, de más állatfajoknál nem (lásd 5.3 pont). Ennek klinikai jelentősége nem ismert.**

- 5.3 pont

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

A cilosztazol egérnél *in vitro* gátolta a petesejtérést, nőstény egereknél pedig a termékenység reverzibilis károsodását okozta. A termékenységre kifejtett hatást nem figyeltek meg patkányoknál és nem humán főemlősöknél. Az embert érintő relevancia nem ismert.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. októberi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. december 05.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. február 03.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Gögn úr óklínískum rannsóknum hafa sýnt fram á hömlun á eggvísaproska músa, sem fengu meðferð með cilostazol, og því möguleg getnaðarvarnaráhrif. Upplýsingarnar undirstrika getu cilostazols til þess að hamla þroska eggvísu og því að draga úr frjósemi. Plasmaútsetning cilostazols var ekki mæld í rannsóknum á rottum, músum og prímötum og því er klínískt mikilvægi rannsóknarniðurstöðanna ekki vitað. Rannsókn er nú í gangi á mönnum. Á grundvelli gagna frá óklínískum rannsóknum á músum ætti að setja inn stutta samantekt á eðli lyfsins í kafla 4.6 og 5.3 í samantektinni á eiginleikum lyfsins sem endurspeglar niðurstöðurnar.

Af þessum ástæðum taldi PRAC, í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga, að réttlætanlegt væri að gera breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda cilostazol.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

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

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

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs
(nýr texti undirstrikaður með feitletri, eyddur texti ~~gegnumstrikaður~~)

- Kafli 4.6

Breyta ætti eftirfarandi texta:

~~Cilostazol hafði ekki áhrif á frjósemi í dýraramsóknunum.~~ **Cilostazol hafði áhrif á frjósemi kvenmúsa með afturkræfum hætti en ekki á aðrar dýrategundir (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi er óþekkt**

- Kafli 5.3

Bæta ætti eftirfarandi texta við:

Cilostazol hamlaði þroska músaeggvísu *in vitro* og hjá kvenmúsum olli það afturkræfri skerðingu á frjósemi. Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum eða ættbálki primata öðrum en mönnum. Þýðing fyrir menn er óþekkt.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í október 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	05/12/2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	03/02/2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

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

I dati degli studi non clinici hanno dimostrato l'inibizione della maturazione degli ovociti nei topi trattati con cilostazol, e dunque i possibili effetti contraccettivi. I dati evidenziano come cilostazol sia in grado di inibire la maturazione degli ovociti, con la possibilità di ridurre la fertilità. Negli studi sulla fertilità in ratti, topi e primati non sono state misurate le esposizioni plasmatiche a cilostazol e dunque non si conosce la potenziale rilevanza clinica di questi risultati. È attualmente in corso uno studio su soggetti umani. Sulla base dei dati degli studi non clinici nei topi, nei paragrafi 4.6 e 5.3 del RCP deve essere inserito un breve riassunto qualitativo che rispecchi questi risultati.

Dunque, in considerazione dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto giustificate le modifiche all'informazione sul medicinale per i medicinali contenenti cilostazol.

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 su cilostazol il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo cilostazol sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti cilostazol siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio anche di essi.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

- Paragrafo 4.6

Deve essere rispecchiato il testo seguente:

~~Negli studi sugli animali cilostazol non ha alterato la fertilità.~~ **Cilostazol ha compromesso in modo reversibile la fertilità nei topi femmina ma non in altre specie animali (vedere paragrafo 5.3). La significatività clinica non è nota.**

- Paragrafo 5.3

Deve essere aggiunto il testo seguente:

Cilostazol ha inibito la maturazione degli ovociti *in vitro* e ha provocato una compromissione reversibile della fertilità nei topi femmina. Nessun effetto sulla fertilità è stato osservato nei ratti o nei primati non umani. Non è nota la rilevanza per i soggetti umani.

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	05/12/2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	03/02/2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Ikiklinikinių tyrimų duomenys parodė oocitų brendimo slopinimą pelėms, gydytoms cilostazolu, taigi, ir galimą kontraceptinį poveikį. Duomenys išryškino cilostazolo pajėgumą slopinti oocitų brendimą su galimybe mažinti vaisingumą. Žiurkių, pelių ir primatų vaisingumo tyrimų metu cilostazolo ekspozicija plazmoje nematuota, todėl šių duomenų galima klinikinė reikšmė nežinoma. Šiuo metu atliekamas tyrimas su žmonėmis. Remiantis ikiklinikinių tyrimų su pelėmis duomenimis, į preparato charakteristikų santraukos 4.6 ir 5.3 skyrius turi būti įtraukta šių duomenų trumpa kokybinė suvestinė.

Todėl *PRAC*, atsižvelgdamas į turimus duomenis, padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai buvo pagrįsti.

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

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl cilostazolo, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos cilostazolo, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, 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 registruotų vaistinių preparatų informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.6 skyrius

Turi būti įtrauktas toks tekstas:

~~Cilostazolas tyrimuose su gyvūnais vaisingumo nepakeitė.~~ **Cilostazolas laikinai pablogino pelių, bet ne kitų rūšių gyvūnų, patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė reikšmė yra nežinoma.**

- 5.3 skyrius

Turi būti įterptas šis tekstas:

Cilostazolas *in vitro* slopino pelių oocitų brendimą ir sukėlė laikiną pelių patelių vaisingumo pablogėjimą. Jokio poveikio žiurkių ir nežmoginių primatų vaisingumui nepastebėta. Aktualumas žmonėms yra nežinomas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015-12-05
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-02-03

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

Neklīniskajos pētījumos apkopotie dati liecina par oocītu nobriešanas kavēšanu pelēm, kurām tika lietots cilostazols, un līdz ar to par iespējamu kontracetīvu iedarbību. Šie dati uzskatāmi parāda cilostazola spēju kavēt oocītu nobriešanu, tādējādi potenciāli samazinot fertilitāti. Cilostazola koncentrācija plazmā žurku, peļu un primātu fertilitātes pētījumos nav mērīta, un šī iemesla dēļ šo atražu potenciālais klīniskais nozīmīgums nav zināms. Pašlaik tiek veikts pētījums ar cilvēkiem. Ņemot vērā neklīniskajos pētījumos ar pelēm apkopotos datus, šo atražu atspoguļošanas nolūkā zāļu apraksta 4.6. un 5.3. apakšpunktā ir jāiekļauj īss datu kopsavilkums.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* uzskata, ka ir pamats veikt izmaiņas cilostazola saturošo zāļu informācijā.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par cilostazolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu cilostazolu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur cilostazolu, 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

- 4.6. apakšpunkts

Ir jāatspoguļo šāds teksts:

~~Pētījumos ar dzīvniekiem cilostazols neietekmēja fertilitāti.~~ **Cilostazols atgriezeniski samazināja fertilitāti pelu mātītēm, taču nesamazināja to citu sugu dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskais nozīmīgums nav zināms.**

- 5.3. apakšpunkts

Ir jāpievieno šāds teksts:

In vitro izmēģinājumos cilostazols kavēja oocītu nobriešanu pelēm un izraisīja atgriezenisku fertilitātes samazināšanos pelu mātītēm. Žurkām un primātiem, kas nepieder pie cilvēkveidīgajiem primātiem, ietekme uz fertilitāti nav konstatēta. Tas, vai šāda ietekme ir arī uz cilvēkiem, nav zināms.

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	05/12/2015
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	03/02/2016

Anness I

Konklużjonijiet 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 cilostazol, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Dejta minn studji mhux kliniċi wrew l-impediment ta' maturazzjoni ta' oociti fi ġrieden trattati b'cilostazol, u allura effetti kontraċettivi possibbli. Id-dejta jenfasizza l-kapaċità ta' cilostazol biex jimpedixxi l-maturazzjoni ta' oociti b'potenzjal ta' tnaqqis fil-fertilità. Esponimenti ta' cilostazol fil-plażma ma kinux mkejla fil-far, fil-ġurdien u fi studji dwar il-fertilità fuq primati u għalhekk ir-rilevanza klinika potenzjali ta' dawn ir-riżultati mhijiex magħrufa. Hemm studju attwalment għaddej fuq il-bniedem. Abbażi ta' dejta minn studji mhux kliniċi fil-ġrieden, sommarju kwalitattiv qasir għandu jiġi inkluz f'sezzjonijiet 4.6 u 5.3 tas- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SKP), biex jirrifletti dawn ir-riżultati.

Għalhekk, minhabba d-dejta disponibbli, il-PRAC ikkonsidra li l-bidliet dwar it-tagħrif fuq il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom cilostazol, huwa meħtieġ.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal cilostazol is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva cilostazol huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht 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 cilostazol huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bhal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li ghandhom ikunu inkluzi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.6

It-test li ġej ghandu jiġi rifless:

Cilostazol ma biddilx il fertilità fi studji fuq animali. **Cilostazol b'mod reversibbli impedixxa l-fertilità fi ġrieden nisa imma mhux fi speċi oħra t'animali (ara sezzjoni 5.3). Is-sinifikat kliniku mhux magħruf.**

- Sezzjoni 5.3

It-test li ġej ghandu jiġi miżjud:

Cilostazol impedixxa l-maturazzjoni tal-ooċiti tal-ġurdien *in vitro*, u fil-ġrieden nisa kkaġuna impediment reversibbli għal fertilità. L-ebda effett fuq il-fertilità ma ġie osservat fil-firien jew fi primati mhux bnedmin. Ir-rilevanza għall-bniedem mhijiex magħrufa.

Anness III

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

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ottubru 2015
Trazmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	5 ta' Ottobru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	3 ta' Frar 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen 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 cilostazol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gegevens uit niet-klinische onderzoeken tonen remming van de rijping van oöcyten in met cilostazol behandelde muizen en daarmee mogelijk contraceptieve effecten aan. De gegevens benadrukken het vermogen van cilostazol om de rijping van oöcyten te remmen en de vruchtbaarheid mogelijk te verminderen. De plasmablootstelling aan cilostazol is in vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten, muizen en primaten niet gemeten en daarom is de mogelijke klinische betekenis van deze bevindingen niet bekend. Er loopt momenteel een onderzoek bij mensen. Op grond van de gegevens uit de niet-klinische onderzoeken bij muizen dient een korte kwalitatieve samenvatting in rubrieken 4.6 en 5.3 van de samenvatting van de productkenmerken te worden opgenomen om deze bevindingen tot uitdrukking te brengen.

Met het oog op de beschikbare gegevens heeft het PRAC daarom geconcludeerd dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die cilostazol bevatten, gerechtvaardigd zijn.

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

Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor cilostazol is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van de geneesmiddelen die de werkzame stof cilostazol bevatten gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

De volgende tekst dient weergegeven te worden:

~~In dierproeven veranderde cilostazol niet de vruchtbaarheid.~~ **Cilostazol verminderde omkeerbaar de vruchtbaarheid van vrouwelijke muizen, maar niet van andere diersoorten (zie rubriek 5.3). De klinische betekenis is niet bekend.**

- Rubriek 5.3

De volgende tekst dient toegevoegd te worden:

Cilostazol remde *in vitro* de rijping van oöcyten in muizen, en veroorzaakte bij vrouwelijke muizen een omkeerbare vermindering van de vruchtbaarheid. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten of niet-menselijke primaten. De betekenis voor mensen is niet bekend.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	Oktober 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	05/12/2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	03/02/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for cilostazol er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Data fra ikke-kliniske studier har vist inhibering av oocytmodning hos mus behandlet med cilostazol, og dermed muligheten for kontraseptiske effekter. Dataene fremhever cilostazols evne til å inhibere modning av oocytter med et potensial til å redusere fertilitet. Plasmaeksponeringer for cilostazol ble ikke målt i fertilitetsstudiene hos rotter, mus og primater, og derfor er den potensielle kliniske relevansen av disse funnene ukjent. En studie av mennesker er under bearbeidelse. Basert på dataene fra de ikke-kliniske studiene av mus skal en kort kvalitativ oppsummering inkluderes under pkt. 4.6 og 5.3 i preparatomtalen for å gjenspeile disse funnene.

Derfor vurderte PRAC, i lys av tilgjengelige data, at endringer i produktinformasjonen til legemidlene som inneholder cilostazol, er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

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

CMDh mener at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder cilostazol er godkjent i EU, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

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

- Pkt. 4.6

Den følgende teksten skal gjenspeiles:

~~Cilostazol nedsatte ikke fertilitet basert på dyrestudier.~~ **Cilostazol nedsatte fertilitet av hunnmuser reversibelt, men ikke hos andre dyrearter (se pkt. 5.3). Den kliniske betydningen er ukjent.**

- Pkt. 5.3

Den følgende teksten skal legges til:

Cilostazol inhiberte oocytmodning *in vitro* hos mus, og forårsaket en reversibel nedsettelse av fertiliteten hos hunnmus. Ingen effekt på fertilitet ble observert hos rotter eller hos ikke-humane primater. Relevansen for mennesker er ukjent.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Oktober 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	05/12/2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	03/02/2016

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 produktu leczniczego cilostazol, wnioski naukowe są następujące:

dane z badań nieklinicznych wykazały hamowanie dojrzewania komórek jajowych u myszy, którym podawano cilostazol, a zatem możliwe działania antykoncepcyjne. Dane wskazują na zdolność produktu leczniczego cilostazol do hamowania dojrzewania komórek jajowych z możliwością zmniejszenia płodności. W badaniach płodności u szczurów, myszy i naczelnych nie badano narażenia na cilostazol w osoczu i dlatego potencjalne znaczenie kliniczne tych odkryć jest nieznanne. Obecnie prowadzone jest badanie u ludzi. Na podstawie danych z badań nieklinicznych u myszy w punktach 4.6 i 5.3 ChPL należy podać krótkie podsumowanie jakościowe dotyczące tych odkryć.

Dlatego w świetle dostępnych danych PRAC uznał, że wprowadzenie powyższych zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających cilostazol jest uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących produktu leczniczego cilostazol CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną cilostazol jest korzystny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

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

Aneks II

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

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

Należy podać następujący tekst:

~~Cilostazol nie wpływał na płodność u zwierząt doświadczalnych.~~ **Cilostazol w sposób odwracalny wpływał na płodność samic myszy, ale nie wpływał na płodność u żadnych innych gatunków zwierząt (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne takiego działania jest nieznanne.**

- Punkt 5.3

Należy dodać poniższy tekst:

Cilostazol hamował dojrzewanie komórek jajowych u myszy *in vitro* i u samic myszy powodował przemijające zaburzenia płodności. Nie obserwowano wpływu na płodność u szczurów ani u ssaków naczelnych. Znaczenie dla ludzi jest nieznanne.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	05/12/2015
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	03/02/2016

Anexo I

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

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o cilostazol, as conclusões científicas são as seguintes:

Os dados obtidos a partir de estudos não clínicos demonstraram a inibição da maturação de oócitos em ratinhos tratados com cilostazol e, conseqüentemente, possíveis efeitos contraceptivos. Os dados realçam a capacidade do cilostazol para inibir a maturação dos oócitos, com potencial para diminuir a fertilidade. As exposições plasmáticas de cilostazol não foram medidas nos estudos de fertilidade em rato, ratinho e primatas e, portanto, desconhece-se a potencial relevância clínica destes resultados. Está atualmente em curso um estudo em humanos. Com base nos dados dos estudos não clínicos em ratinho, deve ser incluído um breve resumo qualitativo nas secções 4.6 e 5.3 do RCM de forma a refletir esses resultados.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis, o PRAC considerou serem necessárias alterações nas informações dos medicamentos contendo cilostazol.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao cilostazol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo a substância ativa cilostazol é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo cilostazol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos autorizados por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento
(texto novo **sublinhado e em negrito**, texto apagado ~~rasurado~~)

- Secção 4.6

O texto que se segue deve ser refletido:

~~Cilostazol não alterou a fertilidade em estudos animais.~~ **Cilostazol comprometeu, de forma reversível, a fertilidade de fêmeas de ratinho mas não de outras espécies animais (ver secção 5.3). Desconhece-se a importância clínica.**

- Secção 5.3

O texto que se segue deve ser adicionado:

Cilostazol inibiu a maturação dos oócitos de ratinho *in vitro* e causou um compromisso reversível da fertilidade em fêmeas de ratinho. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em ratos ou primatas não humanos. Desconhece-se a relevância para os humanos.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em outubro 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	05/12/2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA IN pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	03/02/2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru cilostazol, concluziile științifice sunt următoarele:

Datele provenite din studiile non-clinice au evidențiat inhibarea maturării ovocitelor la șoarecii tratați cu cilostazol și, astfel, posibile efecte contraceptive. Datele relevă capacitatea cilostazolului de a inhiba maturarea ovocitelor, cu potențialul de a educe fertilitatea. Expunerile plasmatice la cilostazol nu au fost măsurate în cadrul studiilor privind fertilitatea la șobolan, șoarece și primate și, prin urmare, potențiala relevanță clinică a acestor constatări este necunoscută. Un studiu la om este, în prezent, în curs de desfășurare. Pe baza datelor provenite din studiile non-clinice la șoareci, un scurt rezumat calitativ trebuie inclus la pct. 4.6 și 5.3 din RCP, pentru a reflecta aceste constatări.

Prin urmare, în lumina datelor disponibile, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin cilostazol sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cilostazol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanța activă cilostazol este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificate autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin cilostazol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentele autorizate la nivel național

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului
(textul nou este **subliniat și cu caractere aldine**, textul șters este ~~barat~~)

- Pct. 4.6

Trebuie să se reflecte următorul text:

~~Cilostazolul nu a modificat fertilitatea în studiile pe animale.~~ **Cilostazolul a afectat în mod reversibil fertilitatea femelelor de șoarece, dar nu și a altor specii de animale (vezi pct. 5.3). Semnificația clinică este necunoscută.**

- Pct. 5.3

Trebuie să se adauge următorul text:

Cilostazolul a inhibat maturarea *in vitro* a ovocitelor, iar la femelele de șoarece a cauzat o afectare reversibilă a fertilității. Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani și la primatele non-umane. Relevanța pentru om este necunoscută.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Octombrie 2015 – reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	05/12/2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	03/02/2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Údaje z predklinických štúdií preukázali inhibíciu dozrievania oocytov u myší liečených cilostazolom, t.j. možné antikoncepčné účinky. Údaje zvyrazňujú schopnosť cilostazolu inhibovať dozrievanie oocytov s možným znížením fertility. Plazmatické expozície cilostazolu neboli merané počas štúdií fertility u potkanov, myší ani primátov. Možný klinický význam týchto zistení preto nie je známy. Momentálne prebieha štúdia u ľudí. Na základe údajov z predklinických štúdií u myší je potrebné v časti 4.6 a 5.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku uviesť krátky kvalitatívny súhrn, ktorý by odzrkadľoval tieto zistenia.

Po zohľadnení dostupných údajov preto PRAC považuje zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich cilostazol za potrebné.

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

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutí o registrácii

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

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce cilostazol, 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 registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 4.6

Je potrebné uviesť nasledujúci text:

~~V štúdiách na zvieratách nemal cilostazol vplyv na fertilitu.~~ **Cilostazol vratne narúša fertilitu samíc u myší, nie však u iných druhov zvierat (pozri časť 5.3). Klinický význam nie je známy.**

- Časť 5.3

Je potrebné doplniť nasledujúci text:

Cilostazol inhiboval dozrievanie oocytov u myší *in vitro* a u myších samíc spôsobil vratné narušenie fertility. U potkanov a primátov (okrem ľudí) neboli pozorované žiadne účinky na fertilitu. Význam pre ľudí nie je známy.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh október 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	05/12/2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	03/02/2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

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

Podatki iz nekliničnih študij so pokazali zaviranje dozorevanja jajčeca pri miših, ki so prejemale cilostazol, in s tem morebitne kontracepcijske učinke. Podatki navajajo sposobnost cilostazola za zaviranje dozorevanja jajčeca, ki lahko zmanjša plodnost. Plazemske izpostavljenosti cilostazolu pri študijah plodnosti pri podganah, miših in primatih niso izmerili, zato morebitna klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Študijo trenutno izvajajo pri ljudeh. Glede na podatke iz nekliničnih študij pri miših je treba v poglavji 4.6 in 5.3 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) vključiti kratek kvalitativni povzetek, ki odraža te ugotovitve.

Odbor PRAC glede na razpoložljive podatke zato meni, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo cilostazol, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

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

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

Priloga II

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

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.6

Poglavlje mora odražati naslednje besedilo:

~~Cilostazol ni imel vpliva na plodnost v študijah na živalih.~~ **Cilostazol je reverzibilno okvaril plodnost pri mišjih samicah, ne pa pri drugih živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen ni znan.**

- Poglavlje 5.3

Dodati je treba naslednje besedilo:

Cilostazol je povzročil *in vitro* zaviranje dozorevanja jajčeca pri miših in povzročil reverzibilno okvaro plodnosti pri mišjih samicah. Pri podganah in primatih (brez človeka) niso opazili vpliva na plodnost. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	05/12/2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	03/02/2016

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 de periodiska säkerhetsuppdateringar (PSUR) för cilostazol, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Data från icke-kliniska studier har påvisat hämning av oocyt-mognaden hos möss som behandlats med cilostazol, och därmed potentiellt kontraceptiva effekter. Uppgifterna belyser förmågan hos cilostazol att hämma oocyt-mognaden med en potential för minskad fertilitet. Plasmaexponeringarna för cilostazol uppmättes inte i fertilitetsstudierna på råttor, mus och primat och den potentiella kliniska relevansen av dessa fynd är därför okänd. En studie på människor pågår för närvarande. Baserat på data från icke-kliniska studier på möss, bör en kortfattad kvalitativ sammanfattning inkluderas i produktresuméns avsnitt 4.6 och 5.3 för att avspegla dessa fynd.

Med beaktande av tillgängliga data, har PRAC ansett det motiverat med förändringar av produktresuméerna för läkemedel som innehåller cilostazol.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för cilostazol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen cilostazol 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 cilostazol 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 för de nationellt godkända läkemedlen

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

- Avsnitt 4.6

Följande text ska återspeglas:

~~Cilostazol förändrade inte fertiliteten i studier på djur.~~ **Cilostazol medförde en reversibel nedsättning av fertiliteten hos mushonor men inte hos andra djurarter (se avsnitt 5.3). Den kliniska signifikansen är okänd.**

- Avsnitt 5.3

Följande text ska läggas till:

Cilostazol hämmade oocytmognaden hos mus *in vitro*, och medförde en reversibel nedsättning av fertiliteten hos mushonor. Ingen påverkan av fertiliteten har iakttagits hos råttor eller icke-mänskliga primater. Relevansen för människor är okänd.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Oktober 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	05/12/2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	03/02/2016