



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 December 2015
EMA/85620/2016
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: amlodipine besilate / ramipril

Procedure no.: PSUSA/00000181/201503



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 amlodipine besilate / ramipril, the scientific conclusions are as follows:

Based on the MAHs' pharmacovigilance database analyses, cumulative reviews, literature review and review of individual case reports, the PRAC considers that the following interactions with the fixed dose combination of amlodipine/ramipril cannot be excluded:

Interaction with trimethoprim and its combination products (co-trimoxazole) - risk of hyperkalaemia

Interactions between ramipril and mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR) - increased risk of angioedema

interactions with tacrolimus - increased tacrolimus blood levels

Interaction with clarithromycin - increased amlodipine blood levels resulting in hypotension, dizziness, syncope

In addition, cumulative reporting, supported by literature reviews, has found the following two risks, where causality between the adverse drug reaction and the active substances ramipril or amlodipine cannot be excluded:

Risk of SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) as an adverse reaction of ramipril

Extrapyramidal syndrome as an adverse reaction of amlodipine

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 amlodipine besilate / ramipril, 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 amlodipine besilate / ramipril the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) amlodipine besilate / ramipril 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 amlodipine besilate / ramipril 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~~)

- **Section 4.5**

Trimethoprim and in fixed dose combination with sulfamethoxazole (Co-trimoxazole):

An increased incidence of hyperkalaemia was observed in patients taking ACE Inhibitors and trimethoprim and in fixed dose combination with sulfamethoxazole (Co-trimoxazole).

(...)

mTOR inhibitors:

An increased risk of angioedema is possible in patients taking concomitant medications such as mTOR inhibitors (e.g. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus). Caution should be used when starting therapy

There is a risk of increased tacrolimus blood levels when co administered

with amlodipine. In order to avoid toxicity of tacrolimus, administration of amlodipine in a patient treated with tacrolimus requires monitoring of tacrolimus blood levels and dose adjustment of tacrolimus when appropriate.

(...)

Clarithromycin is an inhibitor of CYP3A4. There is an increased risk of hypotension in patients receiving clarithromycin with amlodipine. Close observation of patients is recommended when amlodipine is co administered with clarithromycin.

- **Section 4.8**

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC Endocrine disorders:

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

The frequency of the adverse reaction should be **"Not known"**

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC nervous system disorders:

Extrapyramidal disorder

The frequency of the adverse reaction should be **"Not known"**

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

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

Tell your doctor if you are taking any of the following medicines. They can increase the chance of getting side effects if you take them with <medicinal product name>:

- **Trimethoprim and co-trimoxazole (for infections caused by bacteria)**
- **Temsirolimus (for cancer)**

- **Everolimus (for prevention of graft rejection)**
- **Tacrolimus (used to control your body's immune response, enabling your body to accept the transplanted organ)**
- **Clarithromycin (for infections caused by bacteria)**

4. Possible side effects

Not Known

- **concentrated urine (dark in colour), feel or are sick, have muscle cramps, confusion and fits which may be due to inappropriate ADH (anti-diuretic hormone) secretion. If you have these symptoms contact your doctor as soon as possible**
trembling, rigid posture, mask-like face, slow movements and a shuffling, unbalanced walk

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	December 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	30 January 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	30 March 2016

Приложение I

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

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за амлодипин безилат/рамиприл, научните заключения са, както следва:

Въз основа на анализи на базата данни на притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) във връзка с лекарствената безопасност, кумулативни прегледи, преглед на литературата и преглед на доклади за индивидуални съобщения, PRAC счита, че следните взаимодействия с комбинацията с фиксирани дози амлодипин/рамиприл не могат да бъдат изключени:

взаимодействие с триметоприм и комбинирани продукти, в който той се съдържа (ко-тримоксазол) - риск от хиперкалиемия

взаимодействия между рамиприл и mTOR (мишена на рапамицин при бозайници) инхибитори - повишен риск от ангиоедем

взаимодействия с такролимус - повишени нива на такролимус в кръвта

взаимодействие с кларитромицин - повишени нива на амлодипин в кръвта, водещи до хипотония, замаяност, синкоп

В допълнение, при докладването на кумулативния преглед, подкрепено от преглед на литературата, са установени следните два риска, при които не може да бъде изключена причинно-следствената връзка между нежеланата лекарствена реакция и активните вещества рамиприл или амлодипин:

риск от синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (CHCAH) като нежелана реакция на рамиприл

екстрапирамиден синдром като нежелана реакция на амлодипин

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледа на ПАДБ(и), PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи амлодипин безилат / рамиприл са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за амлодипин безилат / рамиприл, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) амлодипин безилат / рамиприл, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи амлодипин безилат / рамиприл са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

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

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

- Точка 4.5

Триметоприм или комбинацията с фиксирани дози триметоприм и сулфаметоксазол (ко-тримоксазол):

Повишена честота на хиперкалиемия се наблюдава при пациенти, приемащи ACE инхибитори и триметоприм или комбинацията с фиксирани дози триметоприм и сулфаметоксазол (ко-тримоксазол).

(...)

mTOR инхибитори:

Повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, приемащи съпътстващи лекарства, като mTOR инхибитори (например темсиролимуc, еверолимуc, сиролимуc). При започване на лечение се изисква повишено внимание.

При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимуc в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимуc, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимуc, изисква контрол на нивата на такролимуc в кръвта и корекция на дозата на такролимуc, ако е необходимо.

(...)

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в системно-органен клас „Нарушения на ендокринната система“:

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (CHCAH)

Честотата на нежеланата реакция трябва да бъде „С неизвестна честота“

Следната нежелана реакция трябва да се добави в системно-органен клас „Нарушения на нервната система“:

Екстрапирамидни нарушения

Честотата на нежеланата реакция трябва да бъде „С неизвестна честота“

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на лекарствен продукт>

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства. Те могат да увеличат вероятността от поява на нежелани реакции, ако ги приемате с <име на лекарствен продукт>:

- триметоприм и ко-тримоксазол (при инфекции, причинени от бактерии)
- темсиролимуc (за рак)
- еверолимуc (за профилактика на отхвърляне на присадката)
- такролимуc (използва се за контролиране на имунния отговор, което позволява на организма Ви да приеме трансплантирания орган)
- кларитромицин (при инфекции, причинени от бактерии)

4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота

- концентрирана урина (тъмна на цвят), гадене или повръщане, мускулни крампи, обърканост и припадане, които могат да се дължат на неадекватна секреция на АДХ (антидиуретичен хормон). Ако имате тези симптоми, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро
треперене, вдървена стойка, подобен на маска израз на лицето (масковидно лице), забавени движения и влачене на краката, нестабилна походка

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	декември 2015 г. на заседание CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	30 януари 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	30 март 2016 г.

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 amlodipinbesilat / ramipril, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju analiza farmakovigilancijske baze podataka nositelja odobrenja, kumulativnih pregleda, pregleda literature i pregleda pojedinačnih prikaza slučajeva, PRAC smatra da se ne mogu isključiti sljedeće interakcije s kombinacijom fiksni doza amlodipina/ramiprila:

- interakcija s trimetoprimom i lijekovima gdje je on u kombinaciji (kotrimoksazolom) - rizik od hiperkalijemije

- interakcije između ramiprila i inhibitora ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) - povećan rizik od angioedema

- interakcije s takrolimusom - povišene razine takrolimusa u krvi

- interakcija s klaritromicinom - povišene razine amlodipina u krvi koje dovode do hipotenzije, omaglice, sinkope

Pored toga, kumulativno izvješće, podržano pregledom literature, ustanovilo je sljedeća dva rizika, gdje se uzročna povezanost između nuspojave lijeka i djelatnih tvari ramiprila ili amlodipina ne mogu isključiti:

- rizik od SIADH-a (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona) kao nuspojava ramiprila

- ekstrapiramidalni sindrom kao nuspojava amlodipina

Stoga, uzimajući u obzir podatke predstavljene u pregledanom PSUR-u, PRAC smatra da su opravdane izmjene informacija o lijekovima koji sadrže amlodipinbesilat / ramipril.

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 amlodipinbesilat / ramipril, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrži/sadrže djelatnu tvar / djelatne tvari amlodipinbesilat / ramipril nepromijenjen, 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 amlodipinbesilat / ramipril.

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, obrisani teksti ~~precrtni~~)

- **Dio 4.5**

Trimetoprim i fiksna kombinacija doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol):

Povećana incidencija hiperkalijemije opažena je u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim te u fiksnoj kombinaciji doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazolom).

(...)

mTOR inhibitori:

Povećan rizik od angioedema moguć je u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove kao što su mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus). Potreban je oprez na početku terapije.

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

(...)

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

- **Dio 4.8**

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod klasifikaciju organskih sustava Endokrini poremećaji:

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)

Učestalost nuspojave treba biti **„Nepoznato“**

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod klasifikaciju organskih sustava Poremećaji živčanog sustava:

Ekstrapiramidalni poremećaj

Učestalost nuspojave treba biti **„Nepoznato“**

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <naziv lijeka>

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Oni mogu povećati vjerojatnost dobivanja nuspojava ako ih uzimate s <naziv lijeka>:

- **trimetoprim i kotrimoksazol (za infekcije uzrokovane bakterijama)**

- temsirolimus (za rak)
- everolimus (za sprečavanje odbacivanja presatka)
- takrolimus (upotrebljava se za kontrolu imunološkog odgovora vašeg tijela, što omogućuje vašem tijelu da prihvati transplantirani organ)
- klaritromicin (za infekcije uzrokovane bakterijama)

4. Moguće nuspojave

Nepoznato

- koncentrirani urin (tamne boje), mučnina ili povraćanje, grčevi u mišićima, smetenost i napadaji koji mogu biti posljedica neodgovarajućeg izlučivanja ADH-a (antidiuretskog hormona). Ako imate te simptome, obratite se svom liječniku što je prije moguće
- drhtanje, kruto držanje, lice poput maske, spori pokreti i neuravnotežen hod sa sitnim koracima

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u prosincu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	30. siječnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	30. ožujka 2016.

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) pro přípravky obsahující léčivé látky amlodipin-besilát / ramipril byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě analýzy farmakovigilanční databáze, kumulativního hodnocení, hodnocení dat z odborné literatury a individuálních hlášení držitelem rozhodnutí o registraci zastává výbor PRAC stanovisko, že při podávání fixní kombinace amlodipinu/ramiprilu nelze vyloučit následující interakce:

Interakce s trimethoprimem a kombinovanými přípravky, ve kterých je obsažen (s kotrimoxazolem) – riziko hyperkalemie

Interakce mezi ramiprilem a inhibitory savčího rapamycinového cílového receptoru (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR) – zvýšené riziko angioedému

Interakce s takrolimem – zvýšené hladiny takrolimu v krvi

Interakce s klaritromycinem - zvýšené hladiny amlodipinu v krvi s následnou hypotenzí, závratí, synkopou. V souhrnných hlášeních, podporovaných daty z odborné literatury, byla navíc zjištěna následující dvě rizika, u nichž nelze vyloučit existenci příčinné souvislosti mezi nežádoucím účinkem léku a léčivými látkami ramiprilem nebo amlodipinem:

Riziko SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu) jako nežádoucí účinek ramiprilu

Extrapyramidový syndrom jako nežádoucí účinek amlodipinu

Proto vzhledem k údajům předloženým v posuzovaných zprávách PSUR dospěl výbor PRAC k závěru, že změny textů provázejících léčivé přípravky obsahující amlodipin-besilát / ramipril jsou oprávněné. Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se amlodipin-besilátu / ramiprilu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivé látky amlodipin-besilát / ramipril je beze změny 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 amlodipin-besilátu / ramiprilu 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 (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text přeškrtnutý)

- **Bod 4.5**

Trimethoprim, včetně podávání fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol):

U pacientů užívajících ACE inhibitory a trimethoprim nebo fixní kombinaci trimethoprimu se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol) byla pozorována zvýšená incidence hyperkalemie.

(...)

Inhibitory mTOR:

U pacientů současně užívajících inhibitory mTOR (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus), existuje zvýšeno riziko angioedému. Při zahajování léčby je nutná opatrnost

Při současném užívání takrolimu

s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorování hladin takrolimu v krvi a úpravu dávkování takrolimu v případě potřeby.

(...)

Klaritromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klaritromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Jestliže je amlodipin podáván současně s klaritromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

- **Bod 4.8**

Následující nežádoucí účinek/účinky je třeba přidat do třídy orgánových systémů (SOC) Endokrinní poruchy:

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Četnost tohoto nežádoucího účinku má být uvedena jako **„Není známo“**

Následující nežádoucí účinek/účinky je třeba přidat do třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy nervového systému:

Extrapramidová porucha

Četnost tohoto nežádoucího účinku má být uvedena jako **„Není známo“**

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

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků. Mohou zvyšovat pravděpodobnost, že budete mít nežádoucí účinky, užíváte-li je spolu s <název léčivého přípravku>:

- **Trimethoprim a kotrimoxazol (k léčbě infekce způsobené bakteriemi)**

- **Temsirolimus (k léčbě rakoviny)**
- **Everolimus (k prevenci rejekce štěpů)**
- **Takrolimus (slouží ke kontrole imunitní odpovědi těla, umožňuje tělu přijmout transplantovaný orgán)**
- **Klaritromycin (k léčbě infekcí způsobených bakteriemi)**

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo

- **koncentrovaná moč (tmavé barvy), nevolnost, svalové křeče, zmatenost a záchvaty, které mohou být způsobeny nepřiměřenou sekrecí ADH (antidiuretického hormonu). Máte-li tyto příznaky co nejdříve kontaktujte svého lékaře**
třes, rigidní postoj, maskovitá tvář, pomalé pohyby a šouravá, nevyvážená chůze

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	30. ledna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. března 2016

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for amlodipin besilat/ramipril, har givet anledning til følgende videnskabelige konklusioner:

På grundlag af MAH'ers (indehavere af markedsføringstilladelser) databaseanalyser af lægemiddelovervågning, kumulative gennemgange, litteraturgennemgang og gennemgang af individuelle case-rapporter, mener PRAC, at følgende interaktioner med den fastsatte dosiskombination af amlodipin/ramipril ikke kan udelukkes:

Interaktion med trimethoprim og dets kombinationsprodukter (co-trimoxazol) - risiko for hyperkaliæmi

Interaktioner mellem ramipril og pattedyrsmålet for rapamycin-hæmmere (mTOR) - øget risiko for angioødem

interaktioner med tacrolimus - øgede blodniveauer af tacrolimus

Interaktion med clarithromycin - øgede blodniveauer af amlodipin, der resulterer i hypotension, svimmelhed, synkope

Derudover har kumulativ rapportering, understøttet af kyndige gennemgange, fundet følgende to risici, hvor kausaliteten mellem den uønskede reaktion og de aktive substanser ramipril eller amlodipin ikke kan udelukkes:

Risiko for SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion [Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon syndrom]) som en uønsket reaktion på ramipril

Extrapiramidalt syndrom som uønsket reaktion på amlodipin

Med hensyn til de præsenterede data i de(n) gennemgåede PSUR(er), mente PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for medicinske produkter indeholdende amlodipin besilat/ramipril var påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRACs videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

Det er CMDhs opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I den udstrækning, yderligere medicinske produkter, der indeholder amlodipin besilat/ramipril, aktuelt er tilladt i EU eller er underlagt fremtidige autorisationsprocedurer i EU, anbefaler CMDh, at sådanne markedsføringstilladelser ændres tilsvarende.

Bilag II

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

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante afsnit i produktresuméet (ny tekst **understreget og med fed skrift**, slettet tekst overstreget)

- **Punkt 4.5**

Trimethoprim og i fast dosiskombination med sulfamethoxazol (co-trimoxazol):

En øget grad af hyperkalæmi blev observeret hos patienter, der tog ACI-inhibitorer og trimethoprim og i fast kombination med sulfamethoxazol (co-trimoxazol).

(...)

mTOR-hæmmere:

En øget risiko for angioødem er mulig hos patienter, der tager samtidige lægemidler som f.eks. mTOR-hæmmere (f.eks. temsirolimus, everolimus, sirolimus). Der skal udvides forsigtighed ved start af behandling

Der er en risiko for øget blodniveauer af tacrolimus ved samtidig administrering med amlodipin. For at undgå toksicitet fra tacrolimus, kræver administrering af amlodipin til en patient, der behandles med tacrolimus, overvågning af blodniveauerne af tacrolimus og dosisjustering af tacrolimus efter behov.

(...)

Clarithromycin er en hæmmer af CYP3A4. Der er en øget risiko for hypotension hos patienter, der får clarithromycin sammen med amlodipin. Der anbefales nøje observation af patienter, når amlodipin administreres samtidig med clarithromycin.

- **Punkt 4.8**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Det endokrine system:

Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon syndrom (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH))

Frekvensen af den uønskede reaktion bør være **"Ikke kendt"**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen nervøse Nervesystemet:

Extrapyrmidal forstyrrelse

Frekvensen af den uønskede reaktion bør være **"Ikke kendt"**

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage <lægemidlets navn>

Fortæl din læge, hvis du tager nogle af følgende lægemidler. De kan øge risikoen for at få bivirkninger, hvis du tager dem sammen med <lægemidlets navn>:

- **Trimethoprim og co-trimoxazol (til infektioner forårsaget af bakterier)**

- **Temsirolimus (til kræft)**
- **Everolimus (til forebyggelse af afstødning)**
- **Tacrolimus (bruges til at styre din krops immunforsvar og giver din krop mulighed for at acceptere det transplanterede organ)**
- **Clarithromycin (til infektioner forårsaget af bakterier)**

4. Mulige bivirkninger

Ikke kendt

- **koncentreret urin (mørk farve), opkastningsfornemmelser eller opkastning, har muskelkramper, forvirring og anfald, som kan skyldes forkert ADH (antidiuretisk hormon) udskillelse. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte din læge hurtigst muligt**
- **rysten, stiv kropsholdning, maskeagtigt ansigt, langsomme bevægelser og en slæbende gang ude af balance**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne position

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	December 2015 CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	30. januar 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. marts 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 amlodipinebesilaat/ramipril, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de analyses van de geneesmiddelenbewakingsdatabase, cumulatieve toetsingen, literatuurbewerting en beoordeling van individuele gevalsrapportages van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, overweegt de PRAC dat de volgende interacties met de vaste dosiscombinatie van amlodipine/ramipril niet kunnen worden uitgesloten:

Interactie met trimethoprim en de combinatieproducten daarvan (co-trimoxazol) - risico op hyperkaliëmie

Interacties tussen ramipril en een remmer van het mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) - verhoogd risico op angio-oedeem

Interacties met tacrolimus - verhoogde bloedspiegels van tacrolimus

Interactie met clarithromycine - verhoogde bloedspiegels van amlodipine die leiden tot hypotensie, duizeligheid, syncope

Bovendien is uit cumulatieve meldingen, ondersteund door literatuuronderzoek, gebleken dat sprake is van de volgende twee risico's, waarbij causaliteit tussen de geneesmiddelbijwerking en de actieve stoffen ramipril of amlodipine niet kan worden uitgesloten:

Risico op SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) als bijwerking van ramipril

Extrapiramidaal syndroom als bijwerking van amlodipine

Daarom heeft de PRAC, op basis van de in de beoordeelde PSUR(S) beschreven gegevens overwogen dat de wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die amlodipinebesilaat/ramipril bevatten geboden waren.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amlodipinebesilaat/ramipril is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) die de werkzame stof(fen) amlodipinebesilaat/ramipril 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 amlodipinebesilaat/ramipril bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

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

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

- Rubriek 4.5

Trimethoprim en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazol (co-trimoxazol):

Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie werd waargenomen bij patiënten die ACE-remmers en trimethoprim en in vaste dosiscombinatie met sulfamethoxazol (co-trimoxazol) gebruikten.

(...)

mTOR-remmers:

Een verhoogd risico op angio-oedeem is mogelijk bij patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen zoals mTOR-remmers gebruiken (bijv. temsirolimus, everolimus, sirolimus). Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten van de therapie

Er is een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus monitoring van de bloedspiegels van tacrolimus en dosisaanpassing van tacrolimus, indien aan de orde.

(...)

Clarithromycine is een remmer van CYP3A4. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die clarithromycine met amlodipine krijgen. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen indien amlodipine gelijktijdig wordt toegediend met clarithromycine.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder de Systeem-orgaanklasse (System Organ Class, SOC) Endocriene aandoeningen:

Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

De frequentie van de bijwerking moet zijn "Niet bekend"

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder de Systeem-orgaanklasse (System Organ Class, SOC) Zenuwstelselaandoeningen:

Extrapiramidale aandoening

De frequentie van de bijwerking moet zijn "Niet bekend"

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

2. Wanneer mag u <naam geneesmiddel> niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Zij kunnen de kans op het krijgen van bijwerkingen verhogen als u ze inneemt met <naam geneesmiddel>:

- **Trimethoprim en co-trimoxazol (voor infecties veroorzaakt door bacteriën)**
- **Temsirolimus (voor kanker)**
- **Everolimus (voor preventie van graftafstoting)**
- **Tacrolimus (gebruikt voor het regelen van de immuunrespons van uw lichaam, waardoor uw lichaam het getransplanteerde orgaan kan accepteren)**
- **Clarithromycine (voor infecties veroorzaakt door bacteriën)**

4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend:

- **geconcentreerde urine (donker van kleur), misselijkheid of overgeven, spierkrampen, verwardheid en epileptische aanvallen die het gevolg kunnen zijn van niet goed verlopende secretie van ADH (antidiuretisch hormoon). Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts indien u deze symptomen hebt trillen, stijve houding, maskerachtig gelaat, trage bewegingen en een schuifelende, onevenwichtige loop.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	CMDh-vergadering december 2015
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	30/01/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30/03/2016

I lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise
alused**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet amlodipiinbesilaadi/ramipriili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Müügiloa hoidja andmebaasianalüüside, kumulatiivsete ülevaadete, kirjanduse ülevaadete ning kogutud kõrvaltoime teatiste põhjal on ravimiohutuse riskihindamiskomitee seisukohal, et amlodipiini/ramipriili fikseeritud annuste kombineerimisel ei saa välistada järgmisi koostoimeid:

Koostoime trimetoprimi ja selle kombinatsioonitoodetega (ko-trimoksasool) – hüperkaleemia risk

Koostoimed ramipriili ja imetajate rapamütsiinsihtvalgu (mTOR) inhibiitoritega – angioödeemi riski suurenemine

Koostoimed takroliimusega – takroliimuse taseme tõus veres

Koostoime klaritromütsiiniga – amlodipiini taseme tõus veres, mis põhjustab hüpotensiooni, peeringlust ja minestamist

Kumulatiivsetest aruannetest, mida toetavad ka kirjanduse ülevaated, nähtuvad lisaks kaks riski, mille puhul ei ole võimalik välistada põhjuslikku seost kõrvaltoime ning ramipriili või amlodipiini vahel:

SIADH (antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom) risk ramipriili kõrvaltoimena

Ekstrapüramidaalne sündroom amlodipiini kõrvaltoimena

Arvestades läbivaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, on inimravimite komitee arvamusel, et amlodipiinbesilaati/ramipriili sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabesse tuleb teha muudatusi.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Amlodipiinbesilaadi/ramipriili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et amlodipiinbesilaati/ramipriili sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe jääb muutmata juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele amlodipiinbesilaati/ramipriili sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

- **Lõik 4.5**

Trimetoprim ja selle fikseeritud annusekombinatsioonid sulfametoksasooliga (ko-trimoksasool):

AKE inhibiitoreid ja trimetoprimi ning selle fikseeritud annusekombinatsioone sulfametoksasooliga (ko-trimoksasool) võtvatel patsientidel täheldati hüperkaleemia sagedasemat esinemist.

(...)

mTOR-i inhibiitorid:

Samaaegselt mTOR-i inhibiitoreid (nt temsiroliimus, everoliimus, siroliimus) võtvatel patsientidel on võimalik angioödeemi riski suurenemine. Ravi alustamisel tuleb olla ettevaatlik

Esineb risk vere takroliimusetaseme tõusuks, juhul kui seda manustatakse koos amlodipiiniga. Takroliimuse mürgistuse vältimiseks tuleb takroliimusega ravitavatele patsientidele amlodipiini manustades jälgida vere takroliimusetaset ning vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.

(...)

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Patsientidel, kes kasutavad klaritromütsiini koos amlodipiiniga, esineb suurenenud hüpotensiooni risk. Kui amlodipiini võetakse koos klaritromütsiiniga, on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida.

- **Lõik 4.8**

Organsüsteemi klassi „Endokriinsüsteemi häired“ alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime:

Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)

Kõrvaltoime esinemissageduseks tuleb märkida **„Teadmata“**

Organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime:

Ekstrapüramidaalne häire

Kõrvaltoime esinemissageduseks tuleb märkida **„Teadmata“**

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

2. Mida on vaja teada enne <ravimipreparaadi nimetus> kasutamist

Öelge oma arstile, kui te võtate mõnd järgmist ravimit. Need võivad suurendada kõrvaltoimete esinemise võimalust, kui võtate neid koos <ravimipreparaadi nimetus>-ga:

- **trimetoprim ja ko-trimoksasool (bakteriaalsete infektsioonide raviks)**

- temsiroliimus (vähiraviks)
- everoliimus (siiriku äratõuke vältimiseks)
- takroliimus (kasutatakse keha immuunvastuse vähendamiseks, võimaldades kehal siirdatud organit omaks võtta)
- klaritromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks)

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata

- uriini kontsentreerumine (tume värvus), iiveldus või oksendamine, lihaskrambid, segasusseisund ja krambid, mis võivad tuleneda ADH (antidiureetilise hormooni) liignõrjustusest. Kui teil on need sümptomid, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga
- värisemine, jäik kehaasend, maskitaoline ilme, aeglased liigutused ja jalgade lohistamine, tasakaalutus kõndides

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek 2015. a detsembris
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	30. jaanuar 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	30. märts 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amlodipiinibesilaattia/ramipriilia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijoiden lääketurvatoiminnan tietokanta-analyysien, kumulatiivisten katsausten, kirjallisuuskatsauksen ja yksittäisten raporttien katsausten perusteella PRAC katsoo, että seuraavia yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois, kun käytetään kiinteää amlodipiini-/ramipriiliannosyhdistelmää:

yhteisvaikutus trimetopriimin ja sen yhdistelmätuotteiden (sulfa-trimetopriimin) kanssa – hyperkalemian riski

yhteisvaikutukset ramipriilin ja rapamysiinin nisäkäskohteen (mTOR) estäjien välillä – lisääntynyt angioödeeman riski

yhteisvaikutukset takrolimuusin kanssa – kohonnut veren takrolimuusipitoisuus

yhteisvaikutus klaritromysiinin kanssa – kohonnut veren amlodipiinipitoisuus, joka johtaa hypotensioon, huimaukseen ja pyörtymiseen

Lisäksi kumulatiivisen raportoinnin ja sitä tukevien kirjallisuuskatsausten perusteella on havaittu seuraavat kaksi riskiä, joissa lääkkeen aiheuttaman haittavaikutuksen ja aktiivisen ramipriilin tai amlodipiinin välistä syy-yhteyttä ei voida sulkea pois:

SIADH-oireyhtymän (antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö) riski ramipriilin haittavaikutuksena

ekstrapyramidaalinen oireyhtymä amlodipiinin haittavaikutuksena

Tästä syystä PRAC oli arvioiduissa PSUR:eissa esitettyjen tietojen perusteella sitä mieltä, että muutokset amlodipiinibesilaattia/ramipriilia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) yhtyy PRAC:n tekemiin tieteellisiin päätelmiin.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Amlodipiinibesilaattia/ramipriilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että aktiivista amlodipiinibesilaattia/ramipriilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino ei muutu, kun valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. CMDh suosittelee muuttamaan vastaavasti myös EU:ssa tällä hetkellä hyväksyttyjä muita amlodipiinibesilaattia/ramipriilia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia tai tulevaisuudessa EU:n hyväksymismenettelyissä käsiteltäviä myyntilupia.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

- Kohta 4.5

Trimetopriimi ja kiinteä annosyhdistelmä sulfametoksatsolin (sulfa-trimetopriimin) kanssa:

Hyperkalemiatapausten havaittiin lisääntyneen, kun potilaat käyttivät ACE-estäjiä ja trimetopriimiä sekä kiinteää yhdistelmäannosta sulfametoksatsolin (sulfa-trimetopriimin) kanssa.

(...)

mTOR-estäjät:

Angioödeeman riski saattaa kasvaa, jos potilas käyttää samanaikaista lääkitystä, kuten mTOR-estäjiä (esimerkiksi temsirolimuusia, everolimuusia tai sirolimuusia). Hoitoa aloitettaessa on noudatettava varovaisuutta

Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.

(...)

Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. Hypotension riski saattaa kasvaa, jos potilas saa klaritromysiiniä yhdessä amlodipiinin kanssa. Potilaiden tarkkaa seurantaa suositellaan, kun amlodipiinia annetaan yhdessä klaritromysiinin kanssa.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmän kohtaan Umpieritys:

antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)

Haittavaikutuksen esiintymistiheyden tulee olla **”Tuntematon”**

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmän kohtaan Hermosto:

ekstrapyramidaalinen häiriö.

Haittavaikutuksen esiintymistiheyden tulee olla **”Tuntematon”**

Pakkauselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (uusi teksti alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti ~~yliviivattu~~)

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <lääkevalmisteen nimi>

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Nämä lääkkeet voivat lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta, jos otat niitä <lääkevalmisteen nimi> kanssa:

- **trimetopriimi ja sulfa-trimetopriimi (bakteeri-infektioihin)**

- temsirolimuusi (syöpään)
- everolimuusi (siirteen hylkimisen ehkäisyyn)
- takrolimuusi (elimistön immuunivasteen seuraamiseen, auttaa elimistöä hyväksymään siirretyn elimen)
- klaritromysiini (bakteeri-infektioihin)

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon

- väkevöitynyt virtsa (väriltään tumma), huonovointisuus tai sairauden tunne, lihaskrampit, sekavuus ja kohtaukset, jotka voivat johtua vääränlaisesta ADH (antidiureettinen hormoni) -erityksestä. Jos sinulla esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian
- vapina, jäykkä asento, jähmeä ilme, hitaat liikkeet ja laahustava, tasapainoton kävely

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen täytäntöönpanon aikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	Joulukuu 2015, CMDh:n kokous
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30. tammikuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30. maaliskuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la 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 bésylate d'amlodipine / ramipril, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

En se fondant sur les analyses de la base de données de pharmacovigilance des titulaires d'autorisations de mises sur le marché, sur des revues cumulatives, sur la revue de la littérature scientifique et sur les rapports de cas individuels, le PRAC considère que les interactions suivantes avec l'association à dose fixe amlodipine/ramipril ne peuvent pas être exclues :

Interaction avec le triméthoprim et ses produits d'association (cotrimoxazole) - risque d'hyperkaliémie

Interactions entre le ramipril et les inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mammalian target of rapamycin (mTOR)) - risque accru d'angioedème

interactions avec le tacrolimus - taux sanguin de tacrolimus augmenté

Interaction avec la clarithromycine - taux sanguin d'amlodipine augmenté ayant pour résultats hypotension, vertiges, syncope

En outre, les deux risques suivants ont été découverts au cours d'un rapport cumulatif étayé par les revues de la littérature scientifique, le rapport de causalité entre l'effet indésirable et les substances actives ramipril et amlodipine ne pouvant pas être exclu :

Risque de SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique), effet indésirable du ramipril

Syndrome extrapyramidal, effet indésirable de l'amlodipine

Par conséquent, compte tenu des données présentées dans le ou les PSUR examinés, le PRAC a considéré que les modifications de l'information produit de médicaments contenant du bésylate d'amlodipine / ramipril étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au bésylate d'amlodipine / ramipril, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la/les substance(s) active(s) bésylate d'amlodipine / ramipril est inchangé sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la/les autorisation(s) 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 bésylate d'amlodipine / ramipril 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

**Amendements de l'information produit de médicaments autorisés en
procédure nationale**

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

- **Rubrique 4.5**

Triméthoprime et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) :

Une incidence accrue de l'hyperkaliémie a été observée chez des patients sous inhibiteur de l'ECA et triméthoprime et sous forme d'association fixe avec du sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).

(...)

Inhibiteurs de mTOR :

Une augmentation du risque d'angioedème est possible chez les patients recevant des médicaments concomitants tels que des inhibiteurs de mTOR (par ex. temsirolimus, évérolimus, sirolimus). L'initiation du traitement devrait être faite avec prudence

Il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est administré avec de l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient recevant du tacrolimus nécessite une surveillance du taux sanguin de tacrolimus ainsi qu'un ajustement de la dose de tacrolimus si nécessaire.

(...)

La clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A4. Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amlodipine. Une surveillance étroite de ces patients est recommandée lorsque l'amlodipine est administrée conjointement avec de la clarithromycine.

- **Rubrique 4.8**

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée dans le SOC « Affections endocriniennes » :

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)

La fréquence de la réaction indésirable doit être **« indéterminée »**

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée dans le SOC « Affections du système nerveux » :

Trouble extrapyramidal

La fréquence de la réaction indésirable doit être **« indéterminée »**

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <nom du médicament> ?

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, veuillez le signaler à votre médecin. Ces médicaments peuvent accroître le risque de développement d'effets indésirables si vous les prenez avec <nom du médicament> :

- **Triméthoprim et cotrimoxazole (contre des infections bactériennes)**
- **Temsirolimus (contre le cancer)**
- **Évérolimus (pour la prévention du rejet de greffe)**
- **Tacrolimus (utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme, ce qui permet à votre corps d'accepter un greffon)**
- **Clarithromycine (contre des infections bactériennes)**

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée

- **urines concentrées (de couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et crises pouvant s'expliquer par une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique. Si vous développez ces symptômes, veuillez contacter votre médecin au plus vite**
tremblements, posture rigide, expression du visage ressemblant à un masque, mouvements lents et trainants, marche déséquilibrée

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion du CMDh de décembre 2015
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	30 janvier 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) :	30 mars 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 Amlodipin besilat/Ramipril wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Unter Berücksichtigung der Analysen der Pharmakovigilanzdatenbanken des MAHs, kumulativer Überprüfungen, einer Literaturüberprüfung und der Überprüfung individueller Fallberichte ist der PRAC der Ansicht, dass die folgenden Wechselwirkungen mit der Kombination von Amlodipin/Ramipril in fester Dosis nicht ausgeschlossen werden können:

Wechselwirkung mit Trimethoprim und dessen Kombinationsprodukten (Co-Trimoxazol) - Risiko für Hyperkaliämie

Wechselwirkungen zwischen Ramipril und mTOR-Inhibitoren (mTOR: Ziel des Rapamycins bei Säugetieren) - erhöhtes Risiko für Angioödem

Wechselwirkungen mit Tacrolimus - erhöhter Tacrolimusspiegel im Blut

Wechselwirkungen mit Clarithromycin - erhöhter Amlodipinspiegel im Blut und dadurch Hypotonie, Schwindel, Synkope

Zudem hat die kumulative Berichterstellung mit Unterstützung von Literaturüberprüfungen die folgenden beiden Risiken identifiziert, bei denen eine Kausalität zwischen den Arzneimittelnebenwirkungen und den Wirkstoffen Ramipril oder Amlodipin nicht ausgeschlossen werden kann:

Risiko von SIADH (Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion) als Nebenwirkung von Ramipril

Extrapyramidales Syndrom als Nebenwirkung von Amlodipin

Angeichts der Daten in den überprüften PSURs war der PRAC der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformation zu Arzneimitteln, die Amlodipin besilat/Ramipril enthalten, erforderlich waren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amlodipin besilat/Ramipril der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Amlodipin besilat/Ramipril enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

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

Anhang II

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

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

- Abschnitt 4.5

Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol):

Bei Patienten, die ACE-Hemmer und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) einnehmen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet.

(...)

mTOR-Inhibitoren:

Bei Patienten, die Begleitmedikamente wie mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko für Angioödem. Bei Therapiebeginn ist Vorsicht angebracht

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten

Tacrolimusspiegels im Blut. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimussdosis angepasst werden.

(...)

Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse „Endokrine Störungen“ hinzugefügt werden:

Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen sollte „Nicht bekannt“ sein.

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ hinzugefügt werden:

Extrapyramidale Erkrankung

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen sollte „Nicht bekannt“ sein.

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

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Name des Arzneimittels> beachten?

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen. Diese können die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen, wenn Sie sie zusammen mit <Name des Arzneimittels> einnehmen:

- **Trimethoprim und Co-Trimoxazol (gegen bakterielle Infektionen)**
- **Temsirolimus (gegen Krebs)**
- **Everolimus (zur Vorbeugung von Abstoßungen transplanterter Organe)**
- **Tacrolimus (zur Kontrolle der Immunantwort des Körpers; zur Annahme des transplantierten Organs durch den Körper)**
- **Clarithromycin (gegen bakterielle Infektionen)**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt

- **konzentrierter Urin (dunkle Farbe), Übelkeit oder Erbrechen, Muskelkrämpfe, Verwirrung und Anfälle, die durch eine unangemessene ADH-Sekretion (antidiuretische Hormonsekretion) bedingt sein können. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten**
Zittern, starre Haltung, maskenhaftes Gesicht, langsame Bewegungen und schlurfender, unausgewogener Gang

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Dezember 2015 CMDh-Treffen
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	30. Januar 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. März 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της(των)
Άδειας(ών) Κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

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

Βάσει των αναλύσεων βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ, των σωρευτικών ανασκοπήσεων, της βιβλιογραφικής ανασκόπησης και της ανασκόπησης μεμονωμένων αναφορών περιστατικού, η PRAC θεωρεί ότι οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις με τον συνδυασμό σταθερής δόσης αμλοδιπίνης/ραμιπρίλης δεν μπορούν να αποκλειστούν:

Αλληλεπίδραση με τριμεθοπρίμη και τα συνδυαστικά της προϊόντα (κοτριμοξαζόλη) - κίνδυνος για υπερκαλιαιμία

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ραμιπρίλης και στόχου των αναστολέων ραπαμυκίνης στα θηλαστικά (mTOR) - αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος

αλληλεπιδράσεις με τακρόλιμους - αυξημένα επίπεδα τακρόλιμους στο αίμα

Αλληλεπίδραση με κλαριθρομυκίνη - αυξημένα επίπεδα αμλοδιπίνης στο αίμα που οδηγούν σε υπόταση, ζάλη, συγκοπή

Επιπροσθέτως, η σωρευτική αναφορά, που υποστηρίζεται από ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας, έχει εντοπίσει τους ακόλουθους δύο κινδύνους, όπου η αιτιότητα μεταξύ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου και των δραστικών ουσιών ραμιπρίλη ή αμλοδιπίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί:

Κίνδυνος για SIADH (Σύνδρομο άμετρης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης) ως ανεπιθύμητη αντίδραση στη ραμιπρίλη

Εξωπυραμидικό σύνδρομο ως αντίδραση στην αμλοδιπίνη

Συνεπώς, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην(στις) αναθεωρημένη(ες) PSUR(s), η PRAC θεωρεί ότι οι μεταβολές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν amlodipine besilate / ραμιπρίλη, είναι υποχρεωτικές.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι που συνιστούν την τροποποίηση των όρων της(των) Άδειας(ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την amlodipine besilate / ραμιπρίλη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη(τις) δραστική(ές) ουσία(ες) amlodipine besilate / ραμιπρίλη είναι αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

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

Παράρτημα ΙΙ

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

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή, το κείμενο προς διαγραφή)

- **Παράγραφος 4.5**

Τριμεθοπρίμη και σε συνδυασμό σταθερής δόσης με σουλφαμεθοξαζόλη (κοτριμοξαζόλη):

Αυξημένη επίπτωση υπερκαλσιαιμίας παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ACE και τριμεθοπρίμη και σε συνδυασμό σταθερής δόσης με σουλφαμεθοξαζόλη (κοτριμοξαζόλη).

(...)

Αναστολείς mTOR:

Πιθανός αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενα φάρμακα όπως οι αναστολείς mTOR (π.χ. Τεμισιρόλιμους, Εβερόλιμους, Σιρόλιμους). Θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα κατά τη συγχορήνηση με αμλοδιπίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή που λαμβάνει τακρόλιμους απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους ως καταλλήλως.

(...)

Η κλαριθρομυκίνη είναι αναστολέας του CYP3A4. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη μαζί με αμλοδιπίνη. Συνιστάται στενή παρατήρηση των ασθενών κατά τη συγχορήνηση αμλοδιπίνης με κλαριθρομυκίνη.

- **Παράγραφος 4.8**

Η(Οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί/ούν στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος:

Σύνδρομο άμετρης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης αντίδρασης θα πρέπει να είναι «Μη γνωστή»

Η(Οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί/ούν στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Εξωπυραμιδική διαταραχή

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης αντίδρασης θα πρέπει να είναι «Μη γνωστή»

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Ένθετου Συσκευασίας (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή, το κείμενο προς διαγραφή διαγραφεί)

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το <ονομασία φαρμακευτικού προϊόντος>

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες εάν τα λαμβάνετε μαζί με το <ονομασία φαρμακευτικού προϊόντος> :

- **Τριμεθοπρίμη και κοτριμοξαζόλη (για λοιμώξεις που προκλήθηκαν από βακτήρια)**
- **Τεμσιρόλιμους (για καρκίνο)**
- **Εβερόλιμους (για πρόληψη απόρριψης μοσχεύματος)**
- **Τακρόλιμους (χρησιμοποιείται για να ελεγχθεί η ανοσοποιητική απόκριση του οργανισμού σας, δίνοντας τη δυνατότητα στον οργανισμό σας να δεχθεί το μεταμοσχευμένο όργανο)**
- **Κλαριθρομυκίνη (για λοιμώξεις που προκλήθηκαν από βακτήρια)**

4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές

- **συμπυκνωμένα ούρα (σκουρόχρωμα), αίσθημα ναυτίας ή ναυτία, μυϊκές κράμπες, σύγχυση και κρίσεις που ενδέχεται να οφείλονται στην άμετρη έκκριση ADH (αντιδιουρητικής ορμόνης). Εάν έχετε αυτά τα συμπτώματα επικοινωνήστε με τον ιατρό σας το συντομότερο δυνατόν**
τρέμουλο, άκαμπτη στάση σώματος, πρόσωπο ανέκφραστο δίκην μάσκας, αργές κινήσεις, ασταθές και μη ισορροπημένο βάδισμα

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Δεκέμβριος 2015 Συνάντηση CMDh
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	30 Ιανουαρίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	30 Μαρτίου 2016

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételei módosításának indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az amlodipin-bezilátra/ramiprilre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának farmakovigilanciai adatbázis elemzései, kumulatív összefoglalói, szakirodalmi áttekintés és egyéni adatlapok felülvizsgálata alapján, a PRAC véleménye szerint a fix dózisé amlodipin/ramipril kombinációval az alábbi kölcsönhatások nem zárhatók ki:

Kölcsönhatás trimetoprimmel és kombinált készítményeivel (ko-trimoxazol) - hiperkalaemia kockázata

A ramipril és az emlős rapamicin célpont gátlók (mTOR) - angioödéma fokozott kockázata

Kölcsönhatások takrolimusszal - emelkedett takrolimuszszintek a vérben

Kölcsönhatás klaritromicinnel - alacsony vérnyomást, szédülést, ájulást eredményező emelkedett amlodipinszintek a vérben

Ezen túlmenően, az irodalmi áttekintéssel támogatott összefoglaló jelentés a következő két olyan kockázatot talált, ahol a nemkívánatos gyógyszerhatás és a ramipril vagy az amlodipin hatóanyagai közötti ok-okozati összefüggés nem zárható ki:

A ramipril mellékhatásaként a SIADH (nem megfelelő antidiuretikus hormon kiválasztás szindróma) kockázata

Az amlodipin mellékhatásaként extrapiramidális szindróma

Ezért az áttekintett PSUR(ok) bemutatott adatai alapján a PRAC úgy vélte, hogy az amlodipin-bezilátot/ramiprilt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó kísérőiratok módosítása indokolt volt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételei módosításának az indoklása

Az amlodipin-bezilátra/ramiprilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amlodipine-bezilát/ramipril 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, amlodipin-bezilátot/ramiprilt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az Európai Unióban, 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 félkövérként, a törölt szöveg áthúzva)

- **4.5 pont**

Trimetoprim és a fix dózisú kombináció szulfametoxazollal (ko-trimoxazole):

A hiperkalaemia fokozott előfordulását figyelték meg azoknál a betegeknél, akiknél ACE-gátlókat és trimetoprimet és fix dózisú kombinációban szulfametoxazolt (ko-trimoxazole) alkalmaztak.

(...)

mTOR gátlók:

Az angioödéma fokozott kockázata lehetséges azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel, mint például mTOR gátlókkal (pl. temsirolimusz, everolimusz, szirolimusz) kezelnek. Óvatosan kell eljárni a kezelés megkezdésekor

Fennáll a veszélye a megnövekedett takrolimuszszintnek a vérben, ha együtt adják

amlodipinnel. A takrolimusz toxicitásának elkerüléséhez a takrolimusszal kezelt betegeknél az amlodipin adagolása a vérben a takrolimuszszint monitorozását és szükség esetén a takrolimusz dózisbeállítását igényli.

(...)

A klaritromicin a CYP3A4 egyik inhibitora. A hipotónia fokozott kockázata áll fenn a klaritomicint amlodipinnel együtt kapó betegeknél. A betegek szoros megfigyelése javasolt, ha az amlodipint egyidejűleg adagolják klaritromicinnel.

- **4.8 pont**

A következő nemkívánatos reakciót kell hozzáadni „Az endokrin betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriához:

Nem megfelelő antidiuretikus hormon kiválasztási szindróma (SIADH)

A mellékhatás gyakoriságának **„Nem ismert”**-nek kell lennie

A következő nemkívánatos reakciót kell hozzáadni az „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriához:

Extrapiramidális zavar

A mellékhatás gyakoriságának **„Nem ismert”**-nek kell lennie

A betegájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és félkövérként, a törölt szöveg áthúzva)

2. Tudnivalók a(z)<gyógyszer neve> szedése előtt

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi: Ezek növelhetik annak a valószínűségét, hogy mellékhatások jelentkeznek Önnél, ha <gyógyszer neve>-rel együtt szedi:

- Trimetoprim és ko-trimoxazole (baktériumok által okozott fertőzésekre)
- Temszirolimusz (daganatos betegségekre)
- Everolimusz (graft kilökődés megelőzésére)
- Takrolimusz (szervezete immunválaszának szabályozására, hogy segítse szervezetét elfogadni az átültetett szervet)
- Klaritromicin (baktériumok által okozott fertőzésekre)

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert

- koncentrált vizelet (sötét színű), betegnek érzi magát vagy beteg, izomgörcsei vannak, zavart és görcsrohamai vannak, amelyeket a nem megfelelő ADH (antidiuretikus hormon) kiválasztás okozhat. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, akkor a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához
remegés, merev testtartás, maszkszerű arc, lassú mozdulatok, és csoszogó, kiegyensúlyozatlan járás

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. december CMDh-ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek továbbítása az illetékes nemzeti hatóságokhoz:	2016. január 30.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. március 30.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir amlodipine besilate/ramipril eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Á grundvelli greininga í gagnagrunni lyfjagátar MAH, heildarskoðunum, fræðilegri skoðun og skoðun á sjúkrasögu einstaklinga álitur PRAC að ekki sé hægt að útiloka eftirfarandi víxlverkanir með fastaskömmtum á amlodipine/ramipril:

Víxlverkanir við trimethoprim og samsettum lyfjum þess (co-trimoxazole) - hætta á kalíumbresti

Víxlverkanir milli ramipril og mammalian hafa áhrif á rapamycin-hemla (mTOR) - aukin hætta á ofnæmisbjúg

Víxlverkanir iðð tacrolimus - aukið magn tacrolimus í blóði

Víxlverkanir við clarithromycin - aukið magn amlodipine í blóði sem veldur lágþrýstingi, svima og yfirliði

Að auki hefur heildarskoðun, sem studd er af fræðilegri skoðun, leitt í ljós tvenns konar áhættu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakasamband milli óhagstæðrar lyfjasvörunar og virkra efna ramipril eða amlodipine:

Hætta á SIADH (truflun á seytingu þvagstemma) sem óhagstæð svörun við ramipril

Utanstrýturöskun sem aukaverkun við amlodipine

Þar af leiðandi, í ljósi gagna sem kynnt eru í endurskoðaðri PSUR, áleit PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf, sem innihalda amlodipine besilate / ramipril, væru réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir amlodipine besilate / ramipril telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin amlodipine besilate / ramipril, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum verði 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 amlodipine besilate / ramipril 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 og feitletraður, eyddur texti ~~yfirstrikaður~~)

- **Kaflí 4.5**

Trimethoprim og fastaskammtur með sulfamethoxazole (Co-trimoxazole):

Aukin tíðni á kalíumbresti var merkjanleg í sjúklingum sem tóku ACE-hemla og trimethoprim og í fastaskömmtum með sulfamethoxazole (Co-trimoxazole).

(...)

mTOR-hemlar

Aukin hætta á ofsabjúgi er möguleg hjá sjúklingum sem taka inn lyf samhliða eins og mTOR-hemla (t.d. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus). Fara skal varlega í upphafi meðferðar

Hætta er á auknu magni af tacrolimus í blóði þegar það er gefið

með amlodipine. Til að forðast eituhrif tacrolimus verður að vera eftirlit með gjöf á amlodipine hjá sjúklingi sem er í meðferð til að fylgjast með magni tacrolimus í blóði og verður að stilla lyfjagjöf í samræmi við það.

(...)

Clarithromycin er hemill af CYP3A4 gerðinni. Það er aukin hætta á lágbrýstingi hjá sjúklingum sem fá clarithromycin með amlodipine. Nákvæmt eftirlit með sjúklingum er ráðlagt þegar amlodipine er gefið með clarithromycin.

- **Kaflí 4.8**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir SOC innkirtlaröskun:

Truflun á seytingu þvagstemmaþvaka (SIADH)

Tíðni aukaverkana ætti að vera **„Tíðni ekki þekkt“**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir SOC taugakerfi:

Utanstrýturöskun

Tíðni aukaverkana ætti að vera **„Tíðni ekki þekkt“**

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

2. Áður en byrjað er að nota <heiti lyfs>

Látið lækninn vita ef þú tekur eitt eftirfarandi lyfja. Þau auka líkurnar á aukaverkunum ef þú tekur þau með <heiti lyfs>:

- **Trimethoprim og co-trimoxazole (fyrir sýkingar vegna bakteríu)**
- **Temsirolimus (við krabbameini)**
- **Everolimus (til að hindra höfnun við ígræðslu)**

- Tacrolimus (notað til að stjórna ónæmissvörun líkamans og gerir það mögulegt að líkami þinn samþykki ígrætt líffæri)
- Clarithromycin (við sýkingum vegna bakteríu)

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt

- þykkt þvag (dökkt að lit), slæm líðan eða veikindi, vöðvakrampi, ringlun og flog sem getur verið vegna röskunar á seytingu ADH (þvagstemmauvaki). Ef þú hefur þessi einkenni skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og hægt er
skjálfti, stíf líkamsstaða, sviplaust andlit, hægir hreyfingar og stutt skref, jafnvægissskortur í göngulagi

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh, desember 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	30. janúar 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. mars 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

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

A seguito dell'analisi del database di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorisation Holder*, MAH), delle revisioni cumulative, della revisione della letteratura medico-scientifica e della revisione di segnalazioni di casi specifici, il PRAC considera che le seguenti interazioni con la combinazione a dose fissa di amlodipina/ramipril non possono essere escluse:

Interazione con trimetoprim e i suoi medicinali in combinazione (cotrimoxazolo) – rischio di ipercalemia

Interazioni tra ramipril e inibitori del target della rapamicina nei mammiferi (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) – aumento del rischio di angioedema

Interazioni con tacrolimus – aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue

Interazione con claritromicina – aumento dei livelli di amlodipina nel sangue con conseguente ipotensione, vertigini, sincope

Inoltre, la segnalazione cumulativa, sostenuta da revisioni della letteratura medico-scientifica, ha evidenziato i seguenti due rischi, dove la causalità tra la reazione avversa da farmaco e i principi attivi ramipril o amlodipina non possono essere esclusi:

Rischio di SIADH (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* [sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico]) come reazione avversa di ramipril

Sindrome extrapiramidale come reazione avversa di amlodipina

Pertanto, considerando i dati presentati nel/i PSUR revisionato/i, il PRAC ha considerato giustificate le modifiche alle informazioni sui medicinali contenenti amlodipina besilato/ramipril.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su amlodipina besilato/ramipril, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i il/i principio/i attivo/i amlodipina besilato/ramipril resti invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ha concluso che la/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione del singolo PSUR deve/devono essere modificata/e. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad ulteriori medicinali contenenti amlodipina besilato/ramipril attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE, siano modificate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
(nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo cancellato ~~barrare~~)

- **Paragrafo 4.5**

Trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (cotrimoxazolo):

Un aumento dell'incidenza di ipercalcemia è stato osservato nei pazienti che assumono ACE-inibitori e trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (cotrimoxazolo).

(...)

Inibitori mTOR:

Un aumento del rischio di angioedema è possibile nei pazienti che assumono farmaci concomitanti come gli inibitori mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus). Prestare attenzione quando si inizia la terapia

Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

(...)

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene co-somministrata con claritromicina.

- **Paragrafo 4.8**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella Classificazione per Sistemi e Organi (*System Organ Class, SOC*) "Patologie endocrine":

Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

La frequenza della reazione avversa deve essere **"Non nota"**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella Classificazione per Sistemi e Organi "Patologie del sistema nervoso":

Disturbo extrapiramidale

La frequenza della reazione avversa deve essere **"Non nota"**

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

2. Cosa deve sapere prima di assumere <denominazione del medicinale>

Informi il suo medico se sta assumendo i seguenti medicinali. Possono aumentare la probabilità di manifestare effetti indesiderati se li assume con <denominazione del medicinale>:

- Trimetoprim e cotrimoxazolo (per infezioni causate da batteri)
- Temsirolimus (per il cancro)
- Everolimus (per prevenire il rigetto di innesti)
- Tacrolimus (usato per controllare la risposta immunitaria, per consentire all'organismo di accettare l'organo trapiantato)
- Claritromicina (per infezioni causate da batteri)

4. Possibili effetti indesiderati

Non noto

- urina concentrata (di colore scuro), sensazione di malessere o malessere, crampi muscolari, confusione e convulsioni che possono essere dovuti a inappropriata secrezione di ADH (*anti-diuretic hormone* [ormone antidiuretico])). Se manifesta questi sintomi contatti tempestivamente il suo medico
tremore, postura rigida, viso tipo maschera, movimenti lenti e una camminata sbilanciata, trascinata

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	Riunione del CMDh di dicembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati all'accordo alle autorità nazionali competenti:	30 gennaio 2016
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 marzo 2016

I pielikums

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu izmaiņu
pamatojums**

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) novērtējuma ziņojumu par amlodipīna besilāta/ramiprila periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka (Marketing Authorization Holder, MAH) farmakovigilances datu bāzes analīzēm, kumulatīviem pārskatiem, literatūras pārskatiem un individuālu gadījumu pārskatiem, PRAC uzskata, ka nevar izslēgt šādu mijiedarbību ar fiksētu devu amlodipīna / ramiprila kombināciju:

mijiedarbība ar trimetoprimu un tā kombinācijas zālēm (kotrimoksazolu) - hiperkaliēmijas risks;

mijiedarbības starp ramiprilu un zīdītāju rapamicīna mērķa inhibitoriem (mTOR) - paaugstināts angioedēmas risks;

mijiedarbības ar takrolimu - paaugstināts takrolima līmenis asinīs;

mijiedarbība ar klaritromicīnu - paaugstināts amlodipīna līmenis asinīs, kas izraisa hipotensiju, reiboni, ģīboni.

Turklāt kumulatīvajā ziņojumā, ko pamato literatūras pārskati, ir konstatēti šādi divi riski, kur nevar izslēgt cēloņsakarību starp nevēlamām zāļu blakusparādībām un aktīvajām vielām ramiprilu vai amlodipīnu:

antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroma (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH) risks kā ramiprila nevēlama blakusparādība;

ekstrapiramidālais sindroms kā amlodipīna nevēlama blakusparādība.

Līdz ar to, ņemot vērā PSUR pieejamos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas informācijā par zālēm, kas satur amlodipīna besilātu/ramiprilu, ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par amlodipīna besilātu/ramiprilu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) amlodipīna besilātu/ramiprilu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas apliecības(-u). Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur amlodipīna besilātu/ramiprilu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas apliecības(-u).

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

- **4.5. apakšpunkts**

Trimetoprims un fiksētas devas kombinācijā ar sulfametoksazolu (kotrimoksazols):

Pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus un trimetoprimu un fiksētas devas kombināciju ar sulfametoksazolu (kotrimoksazolu), tika novērota palielināta hiperkaliēmijas sastopamība.

(...)

mTOR inhibitori:

Palielināts angioedēmas risks ir iespējams pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto tādas zāles kā mTOR inhibitori (piem., temsirolimu, everolimu, sirolimu). Uzsākot terapiju, ir jāievēro piesardzība

Vienlaicīga amlodipīna lietošana palielina takrolima līmeni asinīs. Lai izvairītos no takrolima toksitātes pacientiem, kuri lieto amlodipīnu un takrolimu vienlaicīgi, ieteicams kontrolēt takrolima līmeni asinīs un, ja nepieciešams, veikt takrolima devas pielāgošanu.

(...)

Klaritromicīns ir CYP3A4 inhibitors. Pacientiem, kuri lieto klaritromicīnu kopā ar amlodipīnu, ir palielināts hipotensijas risks. Vienlaicīgas amlodipīna un klaritromicīna lietošanas gadījumā ieteicama rūpīga pacientu novērošana,

4.8. apakšpunkts

Pie orgānu sistēmas klasifikācijas „Endokrīnās sistēmas traucējumi” jāpievieno tālāk norādītā(-s) nevēlamā(-s) blakusparādība(-s):

antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms (SIADH)

Nevēlamās blakusparādības biežums jānorāda kā **„Nav zināms”**

Pie orgānu sistēmas klasifikācijas „Nervu sistēmas traucējumi” jāpievieno tālāk norādītā(-s) nevēlamā(-s) blakusparādība(-s):

Ekstrapiramidāli traucējumi

Nevēlamās blakusparādības biežums jānorāda kā **„Nav zināms”**

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

2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Tās var paaugstināt blakusparādību parādīšanās iespējamību, ja lietojat tās kopā ar <zāļu nosaukums>:

- **trimetoprimu un kotrimoksazolu (baktēriju izraisītas infekcijas ārstēšanai);**

- **temsirolimu (vēža ārstēšanai);**
- **everolimu (transplantāta atgrūšanas novēršanai);**
- **takrolimu (lieto organisma imūnās reakcijas kontrolei, ļaujot organismam pieņemt transplantēto orgānu);**
- **klaritromicīnu (baktēriju izraisītas infekcijas ārstēšanai).**

4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināmas

- **koncentrēts urīns (tumšā krāsā), slikta dūša vai vemšana, muskuļu krampji, apjukums un lēkmes, kas var būt saistīts ar neatbilstošu ADH (antidiurētiskā hormona) sekrēciju. Ja Jums ir šie simptomi, konsultējieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams;**
trīce, nekustīga poza, maskai līdzīga seja, lēnas kustības un šļūkšana, nelīdzsvarota gaita

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošānās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana:	2015. gada decembra CMDh sanāksmē
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2016. gada 30. janvāris
Vienošānās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2016. gada 30. marts

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (angl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) atlikto amlodipino besilato / ramiprilio periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados:

Remiantis registruotojo atlikta farmakologinio budrumo duomenų bazės analize, suminiais vertinimais, literatūroje paskelbtais ir individualių atvejų pranešimais, PRAC mano, kad negalima atmesti toliau išvardytų sąveikų, pasireiškusių vartojant fiksuotų dozių amlodipino / ramiprilio derinį:

sąveika su trimetoprimu ir vaistiniais preparatais deriniais, kurių sudėtyje jo yra (kotrimoksazolu) sukelia hiperkalemijos riziką;

ramiprilio sąveika su žinduolių rapamicino taikinio inhibitoriais (mTOR) padidina angiodemos riziką;

sąveika su takrolimuzu padidinta takrolimuzo koncentraciją kraujyje;

sąveika su klaritromicinu padidina amlodipino koncentraciją kraujyje, sukelia hipotenziją, svaigulį ir apalpimą.

Be to, pateikiant suminį vertinimą, paremtą literatūroje minimų atvejų pranešimais, buvo pastebėti du rizikos atvejai kuomet negalima atmesti nepageidaujamos reakcijos į vaistą pasireiškimo priežastinio ryšio su veiklosiomis ramiprilio ar amlodipino medžiagomis:

Sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromo (angl. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*, SIADH) rizika, pasireiškusi dėl nepageidaujamos reakcijos į ramiprilį;

Ekstrapiramidinis sindromas, pasireiškęs dėl nepageidaujamos reakcijos į amlodipiną.

Todėl, dėl pristatytų duomenų apžvelgus PASP, PRAC nusprendė, kad vaistinio preparato, kuriame yra amlodipino besilato / ramiprilio, informacinių dokumentų keitimas yra pagrįstas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (angl. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*, CMDh) pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl amlodipino besilato / ramiprilio, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) amlodipino besilato / ramiprilio 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 amlodipino besilato / ramiprilio, 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, panaikintas tekstas ~~perbrauktas~~)

- **4.5 skyrius**

Trimetoprimas ir jo fiksuotų dozių derinys su sulfametoksazolu (kotrimoksazolas)

Dažnesni hiperkalemijos pasireiškimo atvejai buvo stebimi tarp pacientų, vartojančių AKF inhibitorių ir trimetoprimą, bei skiriant fiksuotų dozių derinį su sulfametoksazolu (kotrimoksazolu).

(...)

mTOR inhibitoriai

Pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų derinių, kurių sudėtyje yra pvz. mTOR inhibitorių (pvz. temsirolimuzas, everolimuzas, sirolimuzas), gali padidėti angiodemos rizika. Tokį gydymą reikia pradėti atsargiai.

Gali padidėti takrolimuzo kiekis kraujyje, skiriant jį kartu

su amlodipinu. Norint išvengti takrolimuzo sukkelto toksiškumo, skiriant amlodipiną pacientams, gydomiems takrolimuzu, turi būti stebimas takrolimuzo kiekis kraujyje ir, kai to reikia, turi būti koreguojama takrolimuzo dozė.

(...)

Klaritromicinas yra CYP3A4 inhibitorius. Skiriant klaritromiciną kartu su amlodipinu, pacientams padidėja hipotenzijos rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, skiriant amlodipiną kartu su klaritromicinu.

- **4.8 skyrius**

Toliau nurodyta (-os) nepageidaujama (-os) reakcija (-os) turi būti įtraukta (-os) prie organų sistemų klasės (OSK) endokrininių sutrikimų

Sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SIADH)

Nepageidaujamų reakcijų dažnis turi būti **Dažnis nežinomas**

Toliau nurodyta (-os) nepageidaujama (-os) reakcija (-os) turi būti įtraukta (-os) prie organų sistemų klasės (OSK) nervų sistemos sutrikimų:

Ekstrapiramidinis sutrikimas

Nepageidaujamų reakcijų dažnis turi būti **Dažnis nežinomas**

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

2. Kas žinotina prieš vartojant X <vaisto pavadinimas>

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate vieną šių vaistų. Jie gali padidinti šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybę, jei vartosite juos su <vaisto pavadinimas>:

- Trimetoprimas ir kotrimoksazolas (bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti)
- Temsirolimuzas (skirtas vėžiui gydyti)
- Everolimuzas (vartojamas norint išvengti persodinto organo atmetimo)
- Takrolimuzas (vartojamas Jūsų kūno imuninės sistemos atsakui, kuris liedžia kūnui priimti persodintą organą, kontroliuoti)
- Klaritromicinas (vartojamas bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti)

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas

- koncentruotas šlapimas (tamsios spalvos), bloga savijauta, raumenų mėšlungis, orientacijos praradimas ir priepuoliai, kuriuos gali sukelti sutrikęs ADH (antidiurezinio hormono) išsiskyrimas. Jei Jums pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, nedelsiant kreipkitės į gydytoją
drebulys, sustingusi kūno poza, sustingusi veido išraiška, lėti judesiai ir kojų vilkimas, lygsvaros praradimas einant

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. gruodį vykęs CMD(h) susirinkimas
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2016 m. sausio 30 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. kovo 30 d.

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta'Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal amlodipine besilate/ramipril, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġejjin:

Ibbażat fuq analiżi tad-database tal-farmakovigilanza tal-MAHs, reviżjonijiet kumulattivi, reviżjoni tal-letteratura u reviżjoni tar-rapporti ta' każijiet individwali, il-PRAC jikkunsidra li l-interazzjonijiet li ġejjin mal-kombinazzjoni tad-doża fissa t'amlodipine/ramipril ma jistgħux jiġu esklużi:

Interazzjoni ma' trimethoprim u l-prodotti ta' kombinazzjoni tiegħu (co-trimoxazole) - riskju ta' iperkalemija

Interazzjonijiet bejn ramipril u l-mira mammifera tal-inibituri ta' rapamycin (mTOR) - żieda fir-riskju ta' angjoedema

interazzjonijiet ma' tacrolimus - żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm

Interazzjoni ma' clarithromycin - żieda fil-livelli ta' amlodipine fid-demm li tirriżulta fi pressjoni baxxa, sturdament, sinkope

Barra minn hekk, rappurtaġġ kumulattiv, appoġġjat minn reviżjonijiet tal-letteratura, sabet iż-żewġ riskji li ġejjin, meta ma tistax tiġi eskluża l-kawżalità bejn ir-reazzjoni avversa tal-medicina u s-sustanzi attivi ramipril jew amlodipine:

Riskju ta' SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion - Sindrome ta' Tnixxija Mhux Kif Suppost ta'Ormon Antidijuretiku) bħala reazzjoni avversa ta'ramipril

Sindrome ekstrapiramidali bħala reazzjoni avversa ta' amlodipine

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom amlodipine besilate/ramipril kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal amlodipine besilate/ramipril is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanz(a/i) attiv(a/i) amlodipine besilate/ramipril huwa mhux mibdul soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid 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 amlodipine besilate/ramipril 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 (kitba ġdida sottolineata u b'tipa grassa, kitba mhassra ingassata-)

- Sezzjoni 4.5

Trimethoprim u fil-kombinazzjoni tad-doża fissa ma' sulfamethoxazole (Co-trimoxazole):

Żieda fl-inċidenza ta' iperkalemija ġiet osservata f'pazjenti li jkunu qed jieħdu Inibituri ACE u trimethoprim u f'kombinazzjoni tad-doża fissa ma' sulfamethoxazole (Co-trimoxazole).

(...)

inibituri ta' mTOR:

Żieda fir-riskju t'anġjoedema hi possibbli f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini fl-istess waqt bħal inibituri ta' mTOR (eż. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus). Għandha tintuża kawtela meta tinbeda t-terapija

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm meta jingħata flimkien

m'amlodipine. Sabiex tiġi evitata t-tossicità ta' tacrolimus, l-għoti t'amlodipine f'pazjent ikkurat b'tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demm u aġġustament fid-doża ta' tacrolimus meta jkun xieraq.

(...)

Clarithromycin hu inibitur ta' CYP3A4. Hemm żieda fir-riskju ta' pressjoni baxxa f'pazjenti li jkunu qed jirċievu clarithromycin m'amlodipine. Osservazzjoni mill-qrib tal-pazjenti hi rakkomandata meta amlodipine jingħata flimkien ma' clarithromycin.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tkun miżjuda taħt I-SOC Disturbi fis-sistema endokrinarja:

Sindrome ta' tnixxija mhux kif suppost ta' ormon antidiuretiku (SIADH)

Il-frekwenza tar-reazzjoni avversa għandha tkun "Mhux magħrufa"

Ir-reazzjon(i/jiet) avvers(a/i) li ġejja għandha tkun miżjuda taħt I-SOC Disturbi fis-sistema nervuża:

Disturbi ekstrapiramidali

Il-frekwenza tar-reazzjoni avversa għandha tkun "Mhux magħrufa"

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (kitba ġdida sottolineata u b'tipa grassa, kitba mhassra b'kitba mhassra ingassata)

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu <isem tal-prodott mediċinali>

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin. Jistgħu jżidu ċ-ċans li jkollok effetti sekondarji jekk teħodhom ma' <isem tal-prodott mediċinali>:

- Trimethoprim u co-trimoxazole (għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterji)
- Temsirolimus (għall-kanċer)

- Everolimus (għall-prevenzjoni tar-rifiut ta' trapiant)
- Tacrolimus (jintuża biex jikkontrolla r-rispons immuni tal-ġisem tiegħek, li jippermetti lill-ġisem tiegħek biex jaċċetta l-organu ttrapijantat)
- Clarithromycin (għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterji)

4. Effetti sekondarji possibbli

Mhux Magħrufa

- awrina konċentrata (skura fil-kulur), tħossok imdardar jew tirremetti, ikollok bugħawwieġ fil-muskoli, konfużjoni u aċċessjonijiet li jistgħu jkunu minħabba tnixxija mhux kif suppost ta' ADH (ormon antidiuretiku). Jekk ikollok dawn is-sintomi, ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun
roqħda, qagħda riġida, wiċċ qisu maskra, movimenti bil-mod u mixi bit-tkaxkir tas-saqajn u żbilanċjat

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Diċembru 2015 Laqgħa tas-CMDh
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	30 ta' Jannar, 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	30 ta' Marzu, 2016

Vedlegg I

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

Vitenskapelige konklusjoner

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

Basert på MAHs farmakoovervåkningsdatabaseanalyser, kumulative gjennomganger, litteraturgjennomganger og gjennomgang av individuelle saksrapporter, vurderer PRAC at de følgende interaksjonene med fiksert dosekombinasjon av amlodipin/ramipril ikke kan utelukkes:

Interaksjon med trimetoprim og dets kombinasjonsprodukter (co-trimoksazol) – risiko for hyperkalemi

Interaksjoner mellom ramipril og pattedyrsmål av rapamycinhemmere (mTOR) – økt risiko for angioødem

Interaksjoner med takrolimus – økte nivåer av takrolimus i blodet

Interaksjon med klaritromycin – økte nivåer av amlodipin i blodet, hvilket fører til hypotensjon, svimmelhet, synkope

I tillegg har kumulativ rapportering, støttet av kyndige gjennomganger, funnet følgende to risikoer, der kausaliteten mellom bivirkninger av medikamentet og de aktive stoffene ramipril eller amlodipin ikke kan utelukkes:

Risiko for SIADH (uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon) som en bivirkning av ramipril

Ekstrapyramidale lidelser som en bivirkning av amlodipin

Derfor, basert på data som presenteres i gjennomgåtte PSUR-er vurderte PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder amlodipinbesilat/ramipril var nødvendig.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder amlodipinbesilat/ramipril er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

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

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

- Pkt. 4.5

Trimetoprim alene eller i kombinasjon med sulfametoksazol (co-trimoksazol):

En økt forekomst av hyperkalemi ble observert hos pasienter som tok ACE-hemmere og trimetoprim alene eller i kombinasjon med sulfametoksazol (co-trimoksazol).

(...)

mTOR-hemmere:

Samtidig bruk av legemidler som hemmer mTOR (temsirolimus, everolimus, sirolimus) kan medføre en økt risiko for angioødem. Forsiktighet må utvises ved oppstart av terapi

Det foreligger en risiko for økte nivåer av takrolimus i blodet når administrert sammen med amlodipin. Pasienter som behandles med takrolimus og blir satt på amlodipin må overvåkes for nivå av takrolimus i blodet. Dosejustering av takrolimus må vurderes for å unngå toksiske nivåer av takrolimus.

(...)

Klaritromycin er en CYP3A4-hemmer. Det foreligger en økt risiko for hypotensjon hos pasienter som behandles med klaritromycin samtidig med amlodipin. Tett observasjon av pasienter anbefales når amlodipin administreres sammen med klaritromycin.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal legges til under SOC endokrine sykdommer:

Uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)

Frekvensen av bivirkningen skal være "Ikke kjent"

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organklasser/kategori Nevrologiske sykdommer:

Ekstrapyramidale lidelser

Frekvensen av bivirkningen skal være "Ikke kjent"

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

2. Hva du må vite før du bruker <navn på legemiddel>

Fortell det til legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene. De kan øke muligheten for å få bivirkninger hvis du tar dem sammen med <navn på legemiddel>:

- Trimetoprim alene eller i kombinasjon med sulfametoksazol (til behandling av infeksjoner forårsaket av bakterier)
- Temsirolimus (til behandling av kreft)

- Everolimus (brukes til å forebygge avstøtningsreaksjoner etter transplantasjon)
- Takrolimus (brukes til å kontrollere kroppens immunreaksjon, får kroppen til å godta det transplanterte organet)
- Klaritromycin (til behandling av infeksjoner som er forårsaket av bakterier)

4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent

- konsentrert urin (mørk farge), føler deg dårlig eller er dårlig, har muskelkramper, forvirring og anfall som kan skyldes utilstrekkelig ADH-sekresjon (anti-diuretisk hormon). Hvis du har disse symptomene, ta kontakt med lege så snart som mulig
skjelving, stiv holdning, maskelignende ansikt, langsomme bevegelser og en ujevn, ubalansert gange

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av avtalen

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte desember 2015
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	30. januar 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (innehaver av markedsføringstillatelsen sender inn endringssøknad):	30. mars 2016

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dotyczący raportów okresowych (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) dla bezylanu amlodypiny z ramiprylem, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie analizy bazy danych z badań przeprowadzonych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przeglądu danych zbieranych w sposób narastający, przeglądu piśmiennictwa i oceny zgłoszeń poszczególnych przypadków, PRAC uznaje, że nie można wykluczyć następujących interakcji podczas stosowania gotowego produktu złożonego zawierającego amlodypinę i ramipryl:

- interakcja z trimetoprimem i jego produktami złożonymi (ko-trimoksazol) – ryzyko hiperkaliemii,
- interakcje między ramiprylem a inhibitorami kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin* – struktura docelowa dla rapamycyny w komórkach ssaków) – zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego,
- interakcje z takrolimusem – zwiększenie stężenia takrolimusu we krwi,
- interakcja z klarytromycyną – zwiększenie stężenia amlodypiny we krwi prowadzące do niedociśnienia, zawrotów głowy, omdlenia.

Ponadto na podstawie łącznych zgłoszeń popartych przeglądem piśmiennictwa wykryto następujące dwa zagrożenia, w przypadku których nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy lekową reakcją niepożądaną a stosowaniem substancji czynnych: ramiprylu lub amlodypiny:

- ryzyko SIADH (ang. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* – zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny), jako działanie niepożądane ramiprylu,
- zespół pozapiramidowy, jako działanie niepożądane amlodypiny.

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w ocenianych raportach PSUR, PRAC uznał, że konieczne jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających bezylan amlodypiny i ramipryl.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bezylanu amlodypiny i ramiprylu CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających substancje czynne bezylan amlodypiny i ramipryl pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające bezylan amlodypiny i ramipryl 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 w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Lekczniczego (nowe sformułowania zostały **podkreślone i wytłuszczone**, a usunięty tekst został ~~przekreślony~~).

- **Punkt 4.5**

Trimetoprim, również występujący w produktach złożonych z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol):

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE z trimetoprimem lub jego produktami złożonymi z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol) obserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii.

(...)

Inhibitory mTOR:

U pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki, jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) może zwiększać się ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność na początku leczenia

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

(...)

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

- **Punkt 4.8**

W punkcie „Zaburzenia endokrynologiczne” należy dodać następujące działanie niepożądane:

zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH).

Częstość występowania tego działania niepożądanego należy określić jako **„częstość nieznana”**.

W punkcie „Zaburzenia układu nerwowego” w klasyfikacji układów i narządów należy dodać następujące działanie niepożądane:

Zaburzenia pozapiramidowe.

Częstość występowania działania niepożądanego należy określić jako **„częstość nieznana”**.

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowe sformułowania zostały **podkreślone i wytłuszczone**, a usunięty tekst został ~~przekreślony~~.)

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa produktu leczniczego>

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Leki te stosowane jednocześnie z <nazwa produktu leczniczego> mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych:

- trimetoprim i ko-trimoksazol (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych),
- temsyrolimus (stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych),
- ewerolimus (stosowany w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu),
- takrolimus (stosowany w celu kontrolowania odpowiedzi układu odpornościowego, co umożliwi organizmowi przyjęcie przeszczepionego narządu),
- klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana

- steżony mocz (o ciemnym zabarwieniu), nudności lub wymioty, kurcze mięśni, uczucie splątania i napady drgawkowe, które mogą być wynikiem nieprawidłowego wydzielania ADH (ang. *anti-diuretic hormone* – wazopresyna, hormon antydiuretyczny). Jeśli następujące objawy wystąpią, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego, drżenie, usztywnienie postawy, maskowatość twarzy, spowolnione ruchy i pociąganie nogami w czasie chodzenia

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	podczas posiedzenia CMDh w grudniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	30 stycznia 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	30 marca 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 do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o besilato de amlodipina / ramipril, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base em análises da base de dados de farmacovigilância do titular da AIM, revisões cumulativas, revisão bibliográfica e revisão de relatórios de caso individuais, o PRAC considera que as interações com a combinação em dose fixa de amlodipina/ramipril indicadas a seguir não podem ser excluídas:

Interação com trimetopim e medicamentos com associação deste (cotrimoxazol) - risco de hipercalemia

Interações entre ramipril e a proteína alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) - aumento do risco de angioedema

interações com tracrolimo - aumento dos níveis sanguíneos de tracrolimo

Interação com claritromicina - aumento dos níveis sanguíneos de amlodipina, resultando em hipotensão, tonturas, desmaio

Adicionalmente, a notificação cumulativa apoiada por revisões bibliográficas, identificou os dois riscos seguintes, em que a causalidade entre a reação medicamentosa adversa e as substâncias ativas ramipril ou amlodipina não pode ser excluída:

Risco de SIHAD (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) [síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética] como reação adversa ao ramipril

Síndrome extrapiramidal como reação adversa à amlodipina

Assim sendo, perante os dados apresentados no(s) RPS, o PRAC considerou que as alterações à informação dos medicamentos contendo besilato de amlodipina/ ramipril eram justificáveis.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao besilato de amlodipina/ ramipril, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) besilato de amlodipina/ ramipril não é alterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo besilato de amlodipina / ramipril 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 do(s) medicamento(s)
autorizado(s) 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 riscado-)

- **Secção 4.5**

Trimetopim e sua combinação com sulfametoxazol em dose fixa (cotrimoxazol):

Foi observado um aumento da incidência de hipercalemia em doentes a tomar inibidores da ECA e trimetopim e sua combinação com sulfametoxazol em dose fixa (cotrimoxazol)

(...)

Inibidores da mTOR:

É possível um aumento do risco de angioedema em doentes a tomar medicação concomitante como os inibidores da mTOR (por exemplo tensirolimo, everolimo, sirolimo). Devem tomar-se precauções ao iniciar a terapêutica

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo quando administrado concomitantemente

com amlodipina. A fim de evitar toxicidade por parte do tacrolimo, a administração de amlodipina num doente tratado com tacrolimo requer a monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimo e o ajuste posológico deste medicamento quando apropriado.

(...)

A claritromicina é um inibidor do CYP3A4. Existe um risco aumentado de hipotensão em doentes a receber claritromicina com amlodipina. É recomendada a observação cuidadosa dos doentes quando a amlodipina é administrada concomitantemente com claritromicina.

- **Secção 4.8**

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) deve(m) ser adicionada(s) à classe de sistema de órgãos "Doenças endócrinas":

Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)

A frequência da reação adversa deve ser **"Desconhecido"**

A seguinte reação adversa deve ser adicionada à classe de sistema de órgãos "Doenças do sistema nervoso":

Afeção extrapiramidal

A frequência da reação adversa deve ser **"Desconhecido"**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (texto novo sublinhado e em negrito texto apagado riscado-)

2. O que precisa de saber antes de tomar <nome do medicamento>

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes, pois podem aumentar a probabilidade de apresentar efeitos secundários se os tomar com <nome do medicamento>:

- Trimetopim e cotrimoxazol (para infeções causadas por bactérias)
- Tensirolimo (para o cancro)
- Everolimo (para a prevenção da rejeição de enxertos)
- Tacrolimo (utilizado para controlar a resposta imunitária do seu corpo, permitindo-lhe aceitar o órgão transplantado)
- Claritromicina (para infeções causadas por bactérias)

4. Efeitos secundários possíveis

Desconhecido:

- urina concentrada (de cor escura), sentir vômitos ou vomitar, ter câibras musculares, confusão e convulsões devido a secreção inadequada de ADH (hormona antidiurética). Se apresentar estes sintomas, contacte o seu médico o mais rapidamente possível
- tremores, postura rígida, rosto que parece uma máscara, movimentos lentos e marcha desequilibrada com arrastamento dos pés

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em dezembro de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	30 de janeiro de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IAIN pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de março de 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 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) cu privire la RPAS-uri pentru besilat de amlodipină/ramipril, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Pe baza analizelor din cadrul bazei de date de farmacovigilență a DPP, a analizelor cumulative, a analizei literaturii de specialitate și a analizei raportărilor cazurilor individuale, PRAC consideră că nu pot fi excluse următoarele interacțiuni cu combinația cu doze fixe de amlodipină/ramipril:

Interacțiunea cu trimetoprim și produsele sale combinate (cotrimoxazol) – risc de hiperkaliemie

Interacțiuni între ramipril și ținta inhibitorilor rapamicinei la mamifere (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR) – risc crescut de angioedem

interacțiuni cu tacrolimus – creșterea concentrațiilor sanguine de tacrolimus

Interacțiune cu claritromicina – concentrații sanguine crescute de amlodipină, ducând la hipotensiune arterială, amețeală, sincopă

Suplimentar, raportarea cumulativă, susținută de analizele din literatura de specialitate, a constatat următoarele două riscuri, în cazul cărora nu poate fi exclusă cauzalitatea dintre reacția adversă la medicament și substanțele active ramipril sau amlodipină:

Riscul de sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH*), ca reacție adversă la ramipril

Sindrom extrapiramidal ca reacție adversă la amlodipină

Prin urmare, pe baza datelor prezentate în RPAS-ul(-urile) analizat(e), PRAC a considerat că se impun modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin besilat de amlodipină/ramipril.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

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

Pe baza concluziilor științifice pentru besilat de amlodipină/ramipril, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active besilat de amlodipină/ramipril este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou subliniat și cu caractere aldine, textul eliminat tăiat cu o linie)

- **Punctul 4.5**

Trimetoprim și combinația cu doze fixe cu sulfametoxazol (cotrimoxazol):

S-a observat o incidentă crescută a hiperkaliemiei la pacienții care iau inhibitori ECA și trimetoprim și combinația cu doze fixe cu sulfametoxazol (cotrimoxazol).

(...)

Inhibitori mTOR:

Este posibil un risc crescut de angioedem la pacienții care iau concomitent medicații, cum sunt inhibitorii mTOR (de ex., temsirolimus, everolimus, sirolimus). Trebuie luate măsuri de precauție la începerea terapiei

Există un risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă

cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este necesar.

(...)

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții cărora li se administrează claritromicină cu amlodipină. Se recomandăținerea îndeaproape sub observație a pacienților în cazul administrării amlodipinei concomitent cu claritromicină.

- **Punctul 4.8**

Trebuie adăugată(e) următoarea(le) reacție(i) advers(e) la clasificarea ASO Tulburări endocrine:

Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)

Frecvența reacției adverse trebuie să fie **„necunoscută”**

Trebuie adăugată(e) următoarea(le) reacție(i) advers(e) la clasificarea ASO Tulburări ale sistemului nervos:

Tulburare extrapiramidală

Frecvența reacției adverse trebuie să fie **„necunoscută”**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Prospect (textul nou subliniat și cu caractere aldine, textul eliminat tăiat cu o linie)

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului>

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente. Acestea pot determina creșterea probabilității de apariție a unor reacții adverse dacă le luați împreună cu <denumirea medicamentului> :

- **Trimetoprim și cotrimoxazol (pentru infecții cauzate de bacterii)**
- **Temsirolimus (pentru cancer)**
- **Everolimus (pentru prevenirea respingerii unei grefe)**
- **Tacrolimus (utilizat pentru a controla răspunsul imunitar al organismului dumneavoastră, permitând organismului dumneavoastră să accepte organul transplantat)**
- **Claritromicină (pentru infecții cauzate de bacterii)**

4. Reacții adverse posibile

Necunoscut

- **urină concentrată (închisă la culoare), senzație sau stare de rău, crampe musculare, confuzie și crize care se pot datora secreției inadecvate de ADH (hormon antidiuretic). Dacă aveți aceste simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră cât mai curând posibil**
tremurat, postură rigidă, față ca o mască, mișcări lente și mers ezitant, dezechilibrat

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din decembrie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	30 ianuarie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	30 martie 2016

Príloha I

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

Vedecké závery

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

Na základe analýz databázy farmakovigilancie držiteľa rozhodnutia o registrácii, na základe kumulatívnych revízií, revízie literatúry a správ o jednotlivých prípadoch výbor PRAC je toho názoru, že nasledujúce interakcie pri fixnej dávke kombinácie amlodipínu/ramiprilu nemôžu byť vylúčené:

Interakcia s trimetoprimom a jeho kombinovaným produktom (ko-trimoxazol) – riziko vzniku hyperkaliémie.

Interakcie ramiprilu a inhibítorov rapamycínu s cicavčím zameraním (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR) – zvýšené riziko vzniku angioedému.

Interakcie s takrolimusom – zvýšené hladiny takrolimusu v krvi.

Interakcia s klaritromycínom – zvýšené hladiny amlodipínu v krvi spôsobujúce hypotenziu, závrat, synkopu.

Okrem toho v kumulatívnych správach potvrdených revíziami literatúry sa zistili nasledujúce dve riziká, pri ktorých sa nedá vylúčiť kauzalita medzi nežiaducou reakciou na liek a účinnou látkou ramipril alebo amlodipín:

Riziko vzniku syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH) ako nežiaducej reakcie na ramipril.

Extrapiramídový syndróm ako nežiaduca reakcia na amlodipín.

Preto vzhľadom na údaje uvedené v revidovanej správe (správach) PSUR výbor PRAC dospel k záveru, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich amlodipín besilát / ramipril boli opodstatnené.

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

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

Na základe vedeckých záverov pre amlodipín besilát / ramipril je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) účinné látky amlodipín besilát / ramipril je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce amlodipín besilát / ramipril, 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 tučným písmom, vymazaný text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.5

Trimetoprim a vo fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (ko-trimoxazol):

Bol pozorovaný zvýšený výskyt hyperkaliémie u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a trimetoprim a pri fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (ko-trimoxazol).

(...)

Inhibítory mTOR:

Je možné zvýšené riziko vzniku angioedému u pacientov užívajúcich súčasne podávané lieky, ako sú inhibítory mTOR (napr. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus). Je potrebná mimoriadna opatrnosť pri začatí liečby

Pri súčasnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimusu

v krvi. Aby nedošlo ku toxicite spôsobenej takrolimusom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimusom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimusu u krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimusu.

(...)

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súčasnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov (System Organ Class, SOC) „Poruchy endokrinného systému“ sa má pridať nasledovná nežiaduca reakcia (reakcie):

Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)

Frekvencia nežiaducej reakcie má byť „Neznáme“

Do SOC „Poruchy nervového systému“ sa má pridať nasledovná nežiaduca reakcia (reakcie):

Extrapiramídová porucha

Frekvencia nežiaducej reakcie má byť „Neznáme“

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a tučným písmom, vymazaný text ~~prečiarknutý~~)

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

Informujte svojho lekára, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov. Môžu zvýšiť šancu vo výskyte vedľajších účinkov, ak ich užívate spolu s liekom <názov lieku>:

- Trimetoprim a ko-trimoxazol (na liečbu infekcií vyvolaných baktériami)

- **Temsirolimus (na liečbu nádorov)**
- **Everolimus (na prevenciu pred neprijatím transplantátu)**
- **Takrolimus (na reguláciu imunitnej reakcie organizmu, umožňuje organizmu prijať transplantovaný orgán)**
- **Klaritromycín (na liečbu infekcií vyvolaných baktériami)**

4. Možné vedľajšie účinky

Neznáme

- **koncentrovaný moč (tmavé sfarbenie), pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť, svalové kŕče, zmätenosť a záchvaty v dôsledku neprimeraného vylučovania ADH (antidiuretický hormón). Ak sa u vás vyskytujú tieto príznaky, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi**
tras, stuhnuté držanie tela, kamenná tvár, pomalé pohyby a šuchtanie sa, nerovnovážna chôdza

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v decembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	30. január 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	30. marca 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 amlodipinijev besilat/ramipril so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi analiz podatkovne baze farmakovigilance, kumulativnih pregledov, pregledov literature in pregledov poročil posameznih primerov imetnika dovoljenja za promet odbor PRAC meni, da naslednje interakcije s fiksnim odmerkom kombinacije amlodipina/ramiprila ni mogoče izključiti.

Interakcija s trimetoprimom in zdravili, ki vsebujejo njegovo fiksno kombinacijo (kotrimoksazol) - tveganje hiperkaliemije

Interakcije med ramiprilom in zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR) - povečano tveganje angioedema

Interakcije s takrolimusom - povečane vrednosti takrolimusa v krvi

Interakcija s klaritromicinom - povečane vrednosti amlodipina v krvi, ki povzročajo hipotenzijo, omotico in sinkopo

Iz kumulativnih poročil in pregleda literature so izpostavili tveganji, kjer vzročnosti med neželenim učinkom zdravila in zdravilnima učinkovinama ramipril ali amlodipin ni možno izključiti:

Tveganje za sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) kot neželenega učinka ramiprila

Ekstrapiramidni sindrom kot neželeni učinek amlodipina

Zato glede na podatke, predstavljene v pregledanih redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila, odbor PRAC meni, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo amlodipinijev besilat/ramipril, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amlodipinijev besilat/ramipril skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo učinkovino amlodipinijev besilat/ramipril, nespremenjeno 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. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo amlodipinijev besilat/ramipril, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

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

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

- **Poglavje 4.5**

Trimetoprim in njegova fiksna kombinacija s sulfametoksazolom (kotrimoksazol):

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE in trimetoprim oziroma njegovo fiksno kombinacijo s sulfametoksazolom (kotrimoksazol), so opazili povečano incidenco hiperkaliemije.

(...)

zaviralci mTOR:

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, kot so zaviralci mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), je možno povečano tveganje za angioedem. Pri uvajanju zdravljenja je potrebna previdnost.

Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.

(...)

Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.

- **Poglavje 4.8**

Pri organskem sistemu "Bolezni endokrinega sistema" je treba navesti naslednji neželeni učinek:

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Pogostnost neželenega učinka mora biti označena kot **"Neznana pogostnost"**

Pri organskem sistemu "Bolezni živčevja" je treba navesti naslednji neželeni učinek:

Ekstrapiramidna motnja

Pogostnost neželenega učinka mora biti označena kot **" Neznana pogostnost "**

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

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

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil. Ta zdravila lahko povečajo možnosti nastanka neželenih učinkov, če jih jemljete sočasno z zdravilom <ime zdravila>:

- **Trimetoprim in kotrimoksazol (za bakterijske okužbe)**
- **Temsirolimus (za zdravljenje raka)**

- **Everolimus (za preprečevanje zavrnitve presadka)**
- **Takrolimus (za nadzorovanje imunskega odziva vašega telesa, kar omogoča, da vaše telo sprejme presajeni organ)**
- **Klaritromicin (za bakterijske okužbe)**

4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost

- **koncentriran urin (temne barve), slabost ali bruhanje, mišični krči, zmedenost in epileptični krči, ki lahko nastanejo zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona. Če imate katerega od naštetih simptomov, takoj stopite v stik z zdravnikom**
- **tresenje, toga drža, obraz kot maska, počasni gibi in težka, neuravnotežena hoja**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh decembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	30. januar 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	30. marec 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 amlodipino besilato/ramipril, las conclusiones científicas son las siguientes:

Teniendo en cuenta los análisis de la base de datos de farmacovigilancia del titular de la Autorización de Comercialización (TAC), los informes acumulados, la revisión de la bibliografía y la revisión de los casos clínicos individuales, el PRAC considera que no pueden descartarse las siguientes interacciones con la combinación a dosis fija de amlodipino/ramipril:

Interacción con trimetoprim y sus productos de combinación (cotrimoxazol) – riesgo de hiperpotasemia

Interacciones entre ramipril y los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (*mammalian target of rapamycin inhibitors*, mTOR) – riesgo aumentado de angioedema

Interacciones con tacrolímús – niveles sanguíneos aumentados de tacrolímús

Interacción con claritromicina – niveles sanguíneos aumentados de amlodipino que causan hipotensión, mareo, síncope

Además, los informes acumulados, apoyadas por revisiones de la bibliografía, han detectado los siguientes dos riesgos, en los que no puede descartarse la relación causal entre la reacción adversa farmacológica y los principios activos ramipril o amlodipino:

Riesgo de SIADH (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* [síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética]) como reacción adversa de ramipril

Síndrome extrapiramidal como reacción adversa de amlodipino

Por tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en el(los) IPS revisado(s), el PRAC ha considerado que los cambios realizados en la información del producto de los medicamentos que contienen amlodipino besilato/ramipril están justificados.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

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

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen amlodipino besilato/ramipril y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

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

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

- **Sección 4.5**

Trimetoprim y en combinación de dosis fija con sulfametoxazol (cotrimoxazol):

Se observó un aumento de la incidencia de hiperpotasemia en pacientes que tomaban IECA y trimetoprim y en combinación de dosis fija con sulfametoxazol (cotrimoxazol).

(...)

Inhibidores mTOR:

Es posible que se produzca un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes como inhibidores de mTOR (p. ej., Temsirolimús, Everolimús, Sirolimús). Se debe actuar con precaución al iniciar el tratamiento

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimús cuando este se administra de forma conjunta

con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimús, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimús requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimús y un ajuste de la dosis de tacrolimús cuando proceda.

(...)

La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina junto con amlodipino. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes cuando se administra amlodipino de forma conjunta con claritromicina.

- **Sección 4.8**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) «trastornos endocrinos»:

Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)

La frecuencia de la reacción adversa será **«No conocida»**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la clasificación de órganos del sistema (System Organ Class, SOC) «trastornos del sistema nervioso»:

Trastorno extrapiramidal

La frecuencia de la reacción adversa será **«No conocida»**

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

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

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Pueden aumentar las probabilidades de experimentar efectos adversos si los toma en combinación con <denominación del medicamento>:

- **Trimetoprim y cotrimoxazol (para infecciones causadas por bacterias)**
- **Temsirolimús (para el cáncer)**
- **Everolimús (para prevenir el rechazo de injertos)**
- **Tacrolimús (empleado para controlar la respuesta inmunitaria del organismo permitiéndole que acepte el órgano trasplantado)**
- **Claritromicina (para infecciones causadas por bacterias)**

4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida

- **orina concentrada (color oscuro), sensación de malestar o náuseas, calambres musculares, confusión y convulsiones que se pueden deber a una secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética). Si experimenta estos síntomas póngase en contacto con su médico lo antes posible**
temblores, postura rígida, «cara de máscara», movimientos lentos y marcha desequilibrada arrastrando los pies

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en diciembre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	30 enero 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	30 marzo 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 säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för amlodipinbesylat/ramipril dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på av innehavaren av godkännandet för försäljning utförda analyser av farmakovigilansdatabaser, kumulativa genomgångar, litteraturgenomgång och genomgång av enskilda fallrapporter, anser PRAC att följande interaktioner med den fasta doskombinationen amlodipin/ramipril inte kan uteslutas:

Interaktion med trimetoprim och dess kombinationsprodukter (co-trimoxazol) - risk för hyperkalemi

Interaktioner mellan ramipril och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin [mål för rapamycin i däggdjur]) - ökad risk för angioödem.

Interaktioner med takrolimus - förhöjda takrolimusnivåer i blodet

Interaktion med klaritromycin - förhöjda amlodipinnivåer i blodet, vilket kan leda till hypotoni, yrsel, synkope

Dessutom har sammantagen rapportering, som stöds av litteraturgenomgångar, påvisat följande två risker, där orsakssambandet mellan biverkningen och de aktiva substanserna ramipril eller amlodipin inte kan uteslutas:

Risk för SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion [syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon]) som en biverkning av ramipril

Extrapyramidalt syndrom som en biverkning av amlodipin

Mot bakgrund av de uppgifter som läggs fram i de PSUR som granskats, ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller amlodipinbesylat/ramipril 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 amlodipinbesylat/ramipril anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) amlodipinbesylat/ramipril är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller amlodipinbesylat/ramipril 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, struken text genomstruken)

- **Avsnitt 4.5**

Trimetoprim och i fast doskombination med sulfametoxazol (co-trimoxazol):

En ökad incidens av hyperkalemi har observerats hos patienter som tar ACE-hämmare och trimetoprim samt i fast doskombination med sulfametoxazol (co-trimoxazol).

(...)

mTOR-hämmare:

Det kan finnas en ökad risk för angioödem hos patienter som tar samtidiga läkemedel såsom mTOR-hämmare (t.ex. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus). Försiktighet bör iakttas när behandling initieras

Det finns en risk för förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid samtidig administrering med amlodipin. För att undvika takrolimustoxicitet är det vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus nödvändigt med övervakning av takrolimusnivåerna i blodet, samt i tillämpliga fall dosjustering av takrolimus.

(...)

Klaritromycin är en CYP3A4-hämmare. Det finns en ökad risk för hypotoni hos patienter som får klaritromycin samtidigt med amlodipin. Nära observation av patienten rekommenderas när amlodipin administreras samtidigt med klaritromycin.

- **Avsnitt 4.8**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassificeringen "Endokrina systemet":

Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)

Biverkningens frekvens ska vara **"Ingen känd frekvens"**.

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassificeringen "Centrala och perifera nervsystemet":

Extrapyramidal sjukdom

Biverkningens frekvens ska vara **"Ingen känd frekvens"**.

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fetstil, struken text genomstruken)

2. Vad du behöver veta innan du tar <läkemedlets namn>

Tala om för läkare om du tar något av nedanstående läkemedel. De kan öka risken för biverkningar om du tar dem samtidigt med <läkemedlets namn>:

- **Trimetoprim och co-trimoxazol (för infektioner orsakade av bakterier)**

- **Temsirolimus (för cancer)**
- **Everolimus (för prevention av transplantatavstötning)**
- **Takrolimus (används för att kontrollera kroppens immunsvär, gör att kroppen kan acceptera det transplanterade organet)**
- **Klaritromycin (för infektioner orsakade av bakterier)**

4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens

- **koncentrerad urin (mörk färg), illamående eller kräkningar, muskelkramper, förvirring och anfall som kan vara orsakat av inadekvat ADH (antidiuretiskt hormon)-sekretion. Om du får följande symptom ska du snarast möjligt kontakta din läkare skakningar, stel hållning, maskliknande ansikte, långsamma rörelser och släpande, obalanserad gång.**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	December 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	30 januari 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	30 mars 2016