



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 February 2015  
EMA/285585/2016  
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: bemetizide / triamterene

Procedure no.: PSUSA/00009076/201506



## **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 bemetizide / triamterene, the scientific conclusions are as follows:

The class of thiazide diuretics to which bemetizide belongs is known from literature publications and post-marketing reports for the potential of causing acute myopia/angle closure glaucoma (idiosyncratic reaction) and exacerbation/activation of a latent systemic lupus erythematosus. These potential risks are already included as warnings in the product information of thiazide-containing medicinal products as a class effect. For bemetizide / triamterene tablets one Severe Adverse Event (SAE) of "visual acuity reduced" and one SAE of "systemic lupus erythematosus" have been reported post-marketing. Furthermore, serious and non-serious Adverse Drug Reactions (ADRs) of hypersensitivity reactions have been reported within the SOC immune system disorders, which are missing in the current product information of bemetizide / triamterene.

Therefore, in view of available data regarding bemetizide / triamterene and presented in the PSUR, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing bemetizide / triamterene 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 bemetizide / triamterene the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) bemetizide / triamterene 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 bemetizide / triamterene 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 4.4

A warning should be added as follows:

- **Acute Myopia and Secondary Angle-Closure Glaucoma: Sulfonamide drugs or sulfonamide derivative drugs, such as thiazide diuretics, can cause an idiosyncratic reaction, resulting in acute transient myopia and acute angle-closure glaucoma. Symptoms include acute onset of decreased visual acuity or ocular pain and typically occur within hours to weeks of drug initiation. Untreated acute angle-closure glaucoma can lead to permanent vision loss. The primary treatment is to discontinue drug intake as rapidly as possible. Prompt medical or surgical treatments may need to be considered if the intraocular pressure remains uncontrolled. Risk factors for developing acute angle-closure glaucoma may include a history of sulfonamide or penicillin allergy.**
- **Exacerbation or activation of systemic lupus erythematosus has been reported with the use of thiazide diuretics.**

- Section 4.8

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC Immune System Disorders with a frequency rare:

**Hypersensitivity reactions.**

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

*Warnings and precautions*

Talk to your doctor <or> <,> <pharmacist> <or nurse> before <taking> <using> <medicinal product>

- **If you have changes in your vision or pain in one or both of your eyes while taking <medicinal product>. This could be a sign that you are developing glaucoma, increased pressure in your eye(s). You should discontinue <medicinal product> treatment and seek medical attention.**
- **If you have systemic lupus erythematosus (SLE), an allergic condition which causes joint pain, skin rashes and fever.**

Possible side effects:

**Rare: Hypersensitivity reactions**

### **Annex III**

**Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	February CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	9 April 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	8 June 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 беметизид/триамтерен научните заключения са, както следва:

Класът лекарства „тиазидни диуретици“, към който принадлежи беметизид, е познат от литературни публикации и постмаркетингови съобщения с потенциала си да предизвиква остра миопична/закритоъгълна глаукома (идиосинкрална реакция) и екзацербация/активиране на системен лупус еритематозус. Тези потенциални рискове вече са включени като предупреждения в продуктовата информация на лекарствените продукти, които съдържат тиазиди, като ефект на класа. От постмаркетингови съобщения за таблетките беметизид/триамтерен са съобщени, една тежка нежелана реакция за „понижена зрителна острота“ и една за „системен лупус еритематозус“. Освен това в рамките на системо-органен клас „Нарушения на имунната система“ са съобщавани сериозни и несериозни нежелани лекарствени реакции на свръхчувствителност, които липсват в настоящата продуктова информация на беметизид/триамтерен.

Следователно, с оглед на наличните данни по отношение на беметизид/триамтерен и представената в ПАДБ информация, PRAC счита, че измененията в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи беметизид/триамтерен, 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 беметизид /триамтерен CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) беметизид/триамтерен, е непроменено при предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи беметизид/триамтерен, 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** (новият текст **е подчертан и изпъкнал**, заличеният текст е зачертан)

- Точка 4.4

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

- **Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома: Сулфонамиди или лекарства производни на сулфонамидите, например тиазидните диуретици, могат да предизвикат идиосинкрална реакция, която да доведе до остра преходна миопатия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро понижаване на зрителната острота или болка в окото/очите и обичайно настъпват в рамките на часове до седмици от започването на лекарствения продукт. Нелекуваната остра закритоъгълната глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Основната терапия е прекратяване на приема на лекарствения продукт възможно най-скоро. Навременното медицинско или хирургично лечение е необходимо, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.**
- **Съобщавано е за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при употребата на тиазидни диуретици.**

- Точка 4.8

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в СОК „Нарушения на имунната система“ с честота „редки“:

#### **Реакции на свръхчувствителност.**

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката** (новият текст **е подчертан и изпъкнал**, заличеният текст е зачертан)

*Предупреждения и предпазни мерки*

Говорете с Вашия лекар <или> <,> <фармацевт> <или медицинска сестра> преди да <приемете> <използвате> <лекарствен продукт> ,

- **ако имате промени в зрението или болка в едното или двете очи, докато приемате <лекарствен продукт>. Това може да е признак, че развивате глаукома, повишено вътреочно налягане. Трябва да прекратите лечението с <лекарствен продукт> и да потърсите медицинска помощ.**
- **ако имате системен лупус еритематозус (СЛЕ), алергично състояние, което предизвиква болка в ставите, обриви по кожата и температура.**

Възможни нежелани реакции:

#### **Редки: Реакции на свръхчувствителност**

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

## График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	февруари на заседание на CMDh
Представяне на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	09 април 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	08 юни 2016 г.

## **Příloha I**

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

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

Třída thiazidových diuretik, do které bemetizid patří, je z literatury a údajů dostupných po uvedení přípravku na trh známá pro svůj potenciál vyvolávat akutní myopii / glaukom s uzavřeným úhlem (idiosynkratickou reakci) a zhoršení/aktivaci latentního systémového *lupus erythematodes*. Tato možná rizika jsou již uvedena jako účinek typický pro danou třídu léčivých přípravků v části zvláštní upozornění v údajích o přípravku pro léčivé přípravky, které obsahují thiazidy. Po uvedení přípravku na trh byl během tohoto období v souvislosti s užíváním tablet obsahujících bemetizid/triamteren hlášen výskyt jedné závažné nežádoucí příhody „snížená zraková ostrost“ a jedné závažné nežádoucí příhody „systémový *lupus erythematodes*“. Navíc byly v rámci třídy orgánových systémů „poruchy imunitního systému“ hlášeny závažné i nezávažné nežádoucí účinky léčivého přípravku spočívající v hypersenzitivních reakcích, které v současném znění údajů o přípravku u přípravků obsahujících bemetizid/triamteren nejsou uvedeny.

Proto se výbor PRAC s ohledem na dostupné údaje týkající se bemetizidu/triamterenu a údaje uvedené ve zprávě PSUR domníval, že změny v údajích o přípravku jsou u léčivých přípravků obsahujících bemetizid/triamteren oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bemetizidu/triamterenu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku / léčivých přípravků obsahujících léčivé látky bemetizid/triamteren } je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem bemetizidu/triamterenu 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 tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

- **Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů, jako jsou thiazidová diuretika, mohou způsobit idiosynkratickou reakci, která vyvolává akutní přechodnou myopii a akutní glaukom s uzavřeným úhlem. Mezi symptomy patří akutní snížená zraková ostrost nebo bolest očí, které se vyskytnou obvykle během několika hodin až týdnů od zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušování užívání léčivého přípravku. Pokud se tímto krokem nepodaří snížit nitrooční tlak korigovat, může být nutné zvážit rychlý lékařský nebo chirurgický zákrok. Mezi rizikové faktory rozvoje akutního glaukomu s uzavřeným úhlem může patřit alergie na sulfonamidy nebo penicilin v anamnéze.**
- **V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik bylo hlášeno zhoršení nebo aktivace systémového lupus erythematoses.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „poruchy imunitního systému“ s frekvencí vzácné je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky:

**Hypersenzitivní reakce.**

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

*Upozornění a opatření*

Před <užitím> <použitím> <léčivého přípravku> se poradte se svým lékařem <nebo> <,> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>.

- **Pokud během užívání <léčivého přípravku> zaznamenáte změny vašeho zraku nebo bolest v jednom oku nebo obou očích, může to být známkou rozvoje glaukomu, zvýšeného tlaku v oku (očích). Měl(a) byste přerušit užívání <léčivého přípravku> a vyhledat lékařskou pomoc.**
- **Pokud trpíte systémovým lupus erythematoses, alergickým onemocněním, které způsobuje bolest kloubů, kožní vyrážku a horečku.**

Možné nežádoucí účinky:

**Vzácné: Hypersenzitivní reakce**

### **Příloha III**

**Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v únoru
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. dubna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. června 2016

## **Bilag I**

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

## **Videnskabelige konklusioner**

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

Klassen thiazid-diuretika, som bemetizid tilhører, kendes fra faglitteraturen og indberetninger efter markedsføring for sit potentiale for at forårsage akut myopi/snærvinklet glaukom (idiosynkratisk reaktion) og eksacerbation/aktivering af latent systemisk lupus erythematosus. Disse potentielle risici er allerede indeholdt som advarsler i produktinformationen for thiazidholdige lægemidler som en klassevirkning. For tabletter indeholdende bemetizid/triamteren er der efter markedsføring indberettet én alvorlig bivirkning bestående i "nedsat synsstyrke" og én alvorlig bivirkning bestående i "systemisk lupus erythematosus". Desuden er der under systemorganklassen "immunsystemet" indberettet alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger i form af hypersensitivitetsreaktioner, som mangler i den nuværende produktinformation for bemetizid/triamteren.

På baggrund af de foreliggende data om bemetizid/triamteren, som fremgår af PSUR'en, fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende bemetizid/triamteren.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse(rne)**

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse(rne) for produkter omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende bemetizid/triamteren aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer af sådanne markedsføringstilladelser.

## **Bilag II**

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

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet** (tilføjelser med **fed skrift og understregning**, slettet tekst med gennemstregning)

- Pkt. 4.4

Der bør tilføjes følgende advarsel:

- **Akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom: Lægemidler indeholdende sulfonamider eller derivater af sulfonamider såsom thiaziddiuretika kan medføre en idiosynkratisk reaktion, der resulterer i forbigående akut myopi og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut indsættende nedsat synsskarphed eller øjensmerter og optræder typisk timer til uger efter initiering af behandlingen med lægemidlet. Akut snærvinklet glaukom kan ubehandlet medføre varigt synstab. Den primære behandling er at seponere lægemidlet hurtigst muligt. Prompte medicinsk eller kirurgisk behandling kan være nødvendig at overveje, hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret. Risikofaktorer for udvikling af akut snærvinklet glaukom kan omfatte anamnese med allergi over for sulfonamider eller penicillin.**
- **Der er indberettet eksacerbation eller aktivering af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.**

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) tilføjes under systemorganklassen "Immunsystemet" med hyppigheden "sjældent":

#### **Hypersensitivitetsreaktioner.**

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante afsnit i indlægssedlen** (tilføjelser med **fed skrift og understregning**, slettet tekst med gennemstregning)

*Advarsler og forsigtighedsregler*

Kontakt lægen <,> <eller> <apoteket> <eller sundhedspersonalet>, før <du> <tager> <bruger> <lægemidlet>

- **hvis dit syn ændrer sig, eller du får smerter i det ene øje eller begge øjne, mens du tager <lægemidlet>. Dette kan være et tegn på, at du er ved at udvikle forhøjet tryk i øjet eller øjnene (glaukom). Du skal stoppe med behandlingen med <lægemiddel> og søge lægehjælp**
- **hvis du får en allergisk tilstand, der medfører ledsmerter, hududslæt og feber (systemisk lupus erythematosus (SLE)).**

Bivirkninger:

#### **Sjældent: Hypersensitivitetsreaktioner**

## **Bilag III**

### **Tidsplan for implementering af denne udtalelse**



## Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde i februar
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	Den 9. april 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	Den 8. juni 2016

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der  
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Bemetizid / Triamteren wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Von der Klasse der Thiazid-Diuretika, zu denen Bemetizid gehört, ist aus der Fachliteratur und aus Berichten nach der Markteinführung bekannt, dass sie eine akute Myopie/Engwinkelglaukom (idiosynkratische Reaktion) und eine Exazerbation/Aktivierung eines latenten systemischen Lupus erythematodes auslösen kann. Diese potenziellen Gefahren wurden bereits als Wirkung der Stoffgruppe in die Warnhinweise der Produktinformationen thiazidhaltiger Arzneimittel aufgenommen. Nach Markteinführung wurden für Bemetizid-/Triamteren-Tabletten ein schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) „verminderte Sehschärfe“ und ein SUE „systemischer Lupus erythematodes“ gemeldet. Außerdem wurden in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ Überempfindlichkeitsreaktionen als schwerwiegende und nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemeldet, die in der derzeitigen Produktinformation von Bemetizid/Triamteren fehlen.

Daher war der PRAC angesichts der zu Bemetizid/Triamteren verfügbaren und im PSUR vorgestellten Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Bemetizid/Triamteren enthalten, erforderlich sind.

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 Bemetizid/Triamteren der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Bemetizid/Triamteren enthält/enhalten, 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 Bemetizid/Triamteren enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

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

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

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

- Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom: Arzneimittel, die Sulfonamide oder Sulfonamid-Derivate enthalten, wie z. B. Thiazid-Diuretika, können eine idiosynkratische Reaktion auslösen und zu akuter transienter Myopie und akutem Engwinkelglaukom führen. Zu den Symptomen gehören ein akuter Verlust an Sehschärfe oder akute Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als erste Maßnahme ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Falls der Augeninnendruck unverändert hoch bleibt, sollten unverzüglich medizinische bzw. chirurgische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Zu den Risikofaktoren, ein akutes Engwinkelglaukom zu entwickeln, können eine Krankengeschichte mit einer Sulfonamid- oder Penicillinallergie gehören.
- Bei Anwendung von Thiazid-Diuretika wurde von Exazerbation bzw. Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „selten“ hinzuzufügen:

Überempfindlichkeitsreaktionen.

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

*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie <Arzneimittelbezeichnung> <einnehmen> <anwenden> ,

- wenn Sie Änderungen in Ihrem Sehvermögen bemerken oder Schmerzen in einem oder beiden Augen haben während Sie das <Arzneimittel> nehmen. Dies könnte ein Anzeichen dafür sein, dass Sie ein Glaukom, einen erhöhten Augeninnendruck, entwickeln. Sie sollten das <Arzneimittel> absetzen und einen Arzt aufsuchen.
- wenn Sie unter systemischem Lupus erythematodes (SLE) leiden, einer allergischen Erkrankung, die Gelenkschmerzen, Hautausschläge und Fieber verursacht.

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	9. April 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	8. Juni 2016

## **Παράρτημα Ι**

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



## **Επιστημονικά πορίσματα**

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

Η κατηγορία των θειαζιδικών διουρητικών, στην οποία ανήκει η βεμετιζίδη, είναι γνωστό, σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τις αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά, ότι ενδέχεται να προκαλέσει οξεία μυωπία/γλαύκωμα κλειστής γωνίας (ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση) και παρόξυνση/ενεργοποίηση λανθάνοντος συστηματικού ερυθηματώδους λύκου. Οι ενδεχόμενοι αυτοί κίνδυνοι περιλαμβάνονται ήδη ως προειδοποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν θειαζίδη, ως επίδραση της κατηγορίας αυτών των φαρμάκων. Σχετικά με τα δισκία βεμετιζίδης/τριαμετερένης, μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχει αναφερθεί μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (ΣΑΕ) «μειωμένης οπτικής οξύτητας» και μία ΣΑΕ «συστηματικού ερυθηματώδους λύκου». Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας ως σοβαρές και μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ΑΕΦ), εντός της κατηγορίας/οργανικού συστήματος «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος», οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στις τρέχουσες πληροφορίες προϊόντος για τη βεμετιζίδη/τριαμετερένη.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη βεμετιζίδη/τριαμετερένη τα οποία παρουσιάστηκαν στην PSUR, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος για τα φάρμακα που περιέχουν βεμετιζίδη/τριαμετερένη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την βεμετιζίδη/τριαμετερένη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ωντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) βεμετιζίδη/τριαμετερένη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βεμετιζίδη/τριαμετερένη 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** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή-διαγραφή)

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως εξής:

- **Οξεία μυωπία και δευτεροπαθές γλαύκωμα κλειστής γωνίας: Τα φάρμακα σουλφοναμίδης ή τα φάρμακα παραγώγου της σουλφοναμίδης, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά, μπορεί να προκαλέσουν ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, με αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό άλγος και τυπικά εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη λήψης του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της λήψης του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη, ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας. Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή τις πενικιλλίνες.**
- **Με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.**

- Παράγραφος 4.8

Η (Οι) ακόλουθη (-ες) ανεπιθύμητη (-ες) ενέργεια (-ες) πρέπει να προστεθεί (-ούν) στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος» με ένδειξη συχνότητας «σπάνιες»:

#### **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας.**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου οδηγιών χρήσης** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή-διαγραφή)

*Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις*

Απευθυνθείτε στον γιατρό <ή> <, > <τον φαρμακοποιό> <ή τον νοσοκόμο> σας πριν <πάρτε> <χρησιμοποιήσετε> το <φαρμακευτικό προϊόν>

- **Εάν εμφανίζετε αλλαγές στην όρασή σας ή άλγος στον έναν ή και τους δύο οφθαλμούς σας ενώ παίρνετε το <φαρμακευτικό προϊόν>. Αυτό μπορεί να είναι ένδειξη ανάπτυξης γλαυκώματος, αυξημένης πίεσης στον (-ους) οφθαλμό (-ούς) σας. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με το <φαρμακευτικό προϊόν> και να ζητήσετε ιατρική φροντίδα.**
- **Εάν έχετε συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ), μια αλλεργική πάθηση η οποία προκαλεί άλγος στις αρθρώσεις, δερματικά εξανθήματα και πυρετό.**

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

## Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Φεβρουάριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	9 Απριλίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	8 Ιουνίου 2016

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

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

De acuerdo a la información existente en la bibliografía científica y a los informes posteriores a la comercialización, se ha descrito que la clase de los diuréticos tiazídicos, a la que pertenece bemetizida, puede causar miopía aguda/glaucoma de ángulo cerrado (reacción idiosincrásica) y exacerbación/activación de un lupus eritematoso sistémico latente. Estos riesgos potenciales ya se incluyen en las advertencias de la información sobre el producto de los medicamentos tiazídicos, como efecto de clase. En el caso de los comprimidos de bemetizida / triamtereno se ha notificado una reacción adversa grave (RAG) de "disminución de la agudeza visual" y una RAG de "lupus eritematoso sistémico" después de la comercialización y dentro de este período de notificación. Además, se han notificado reacciones adversas graves y no graves consistentes en reacciones de hipersensibilidad, dentro del sistema de clasificación de órganos "Trastornos del sistema inmunológico", que no se incluyen en la actual información sobre el producto de bemetizida / triamtereno.

Por tanto, a la vista de los datos disponibles sobre bemetizida / triamtereno que se presentan en el IPS, el PRAC consideró que los cambios en la información sobre el producto para los medicamentos que contienen bemetizida / triamtereno estaban justificados.

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

## **Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para bemetizida / triamtereno, el CMDh considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen los principios activos bemetizida / triamtereno permanece sin cambios, sujeta a los cambios propuestos en la información sobre el 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 bemetizida / triamtereno 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 sobre el producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional**



**Modificaciones a 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 mediante una línea~~)

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

- **Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado: Las sulfonamidas o los derivados de las sulfonamidas, como los diuréticos tiazídicos, pueden provocar una reacción idiosincrásica que dé lugar a miopía transitoria aguda y glaucoma de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen aparición aguda de menor agudeza visual o dolor ocular y por lo general se producen en un plazo de entre horas y semanas desde que comienza el tratamiento con el fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento principal consiste en interrumpir la toma del fármaco lo antes posible. Se puede considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular sigue sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o las penicilinas.**
- **Se ha notificado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistemático con el uso de diuréticos tiazídicos.**

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa bajo el sistema de clasificación de órganos «Trastornos del sistema inmunológico» y según la frecuencia «Raras»:

**Reacciones de hipersensibilidad.**

**Modificaciones a incluir en las secciones relevantes del Prospecto** (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto suprimido ~~tachado mediante una línea~~)

*Advertencias y precauciones*

Consulte a su médico <o> <, > <farmacéutico> <o enfermero> antes de empezar a <tomar> <usar> <medicamento>

- **Si presenta cambios en la visión o dolor en un ojo o en los dos ojos al tomar <medicamento> Esto podría ser un signo de que está desarrollando glaucoma, un aumento de la presión en el(los) ojo(s). Debe interrumpir el tratamiento con <medicamento> y acudir al médico.**
- **Si presenta lupus eritematoso sistémico (LES), una patología alérgica que causa dolor articular, erupciones cutáneas y fiebre.**

Posibles efectos adversos:

**Raros: Reacciones de hipersensibilidad**

### **Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en febrero
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	9/04/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	8/06/2016

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet bemetisiidi/triamtereeni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tiasiiddiureetikumide klassi ravimeid, mille hulka bemetisiid kuulub, tuntakse kirjanduse ja turustamisjärgsete teatiste põhjal omaduse tõttu põhjustada ägedat müoopiat / kinnise nurga glaukoomi (idiosünkraatiline reaktsioon) ja latentse süsteemse erütematoosluupuse ägenemist/aktiveerumist. Need võimalikud riskid on juba lisatud hoiatustena tiasiide sisaldavate ravimite ravimiteabesse kui klassiefekt. Turustamisjärgselt on bemetisiidi/triamtereeni tablettide kasutamise korral on teatatud ka rasketest kõrvalnähtudest „nägemisteravuse vähenemine“ ja „süsteemne erütematoosluupus“. Peale selle on teatatud organsüsteemi klassi „immuunsüsteemi häired“ kuuluvatest rasketest ja mitterasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, mis puuduvad kehtivast bemetisiidi/triamtereeni ravimiteabest.

Seega, arvestades olemasolevaid andmeid ja perioodilises ohutusaruandes esitatud andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et bemetisiidi/triamtereeni sisaldavate ravimite ravimiteabe muudatused on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügilubade tingimuste muutmise alused**

Bemetisiidi/triamtereeni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet (toimeaineid) bemetisiidi/triamtereeni sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud 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 bemetisiidi/triamtereeni 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 läbi kriipsutatud)

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

- **Äge müopia ja sekundaarne kinnise nurga glaukoom: sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid, nagu tiasiiddiureetikumid, võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on äge mööduv müopia ja äge kinnise nurga glaukoom. Sümptomid on järsk nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge kinnise nurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmaseks ravimeetodiks on ravimi tarvitamise võimalikult kiire lõpetamine. Kui silmasiserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vajaduse korral kaaluda koheste meditsiiniliste või kirurgiliste ravimeetodite kasutamist. Ägeda kinnise nurga glaukoomi riskiteguriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia esinemine anamneesis.**
- **Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosluupuse ägenemisest või aktiveerumisest.**

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi immuunsüsteemi häired tuleb esinemissagedusega harv lisada järgmised kõrvalnähud:

**ülitundlikkusreaktsioonid.**

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

*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*

Enne <ravimi> <võtmist> <kasutamist> pidage nõu oma arsti <või> <,> <apteekri> <või meditsiiniõega> ,

- **kui teil tekivad nägemise muutused või valu ühes või mõlemas silmas <ravimi> võtmise ajal. See võib olla glaukoomi, suurenenud silmasiserõhu sümptom. Peate lõpetama <ravimi> võtmise ja pöörduma arsti poole;**
- **kui teil on süsteemne erütematoosluupus, see on liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku põhjustav allergiline seisund.**

Võimalikud kõrvalnähud:

**harv: ülitundlikkusreaktsioonid**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**



## Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgruppi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgruppi koosolek veebruaris 2016
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	9. aprill 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	8. juuni 2016

## **Liite I**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset johtopäätökset**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt bemetitsidia/triamtereenia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Tiatsididiureettien luokka, johon bemetitsidi kuuluu, saattaa kirjallisten julkaisujen ja markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten perusteella aiheuttaa akuuttia likitaitoisuutta tai ahdaskulmaglaukoomaa (idiosynkraattinen reaktio) sekä latentin yleistyneen punahukan pahenemista tai aktivoitumista. Nämä mahdolliset riskit sisältyvät jo tiatsidia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin luokkavaikutuksena. Bemetitsidi-/triamtereenitableteista on tehty markkinoille tulon jälkeen yksi vakava haittavaikutusilmoitus, joka koski näön heikkenemistä, ja yksi vakava haittavaikutusilmoitus, joka koski yleistynyttä punahukkaa. Lisäksi on tehty ilmoituksia elinluokkaan immuunijärjestelmä kuuluvista yliherkkyysoireista, joista osa oli vakavia. Nämä lääkkeiden haittavaikutukset puuttuvat bemetitsidin/triamtereenin nykyisistä tuotetiedoista.

Niinpä PRAC katsoi bemetitsidista/triamtereenista saatavissa olevien tietojen ja määräaikaissa turvallisuusraportissa esitettyjen tietojen perusteella, että bemetitsidia/triamtereenia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

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

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

CMDh katsoo bemetitsidia/triamtereenia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella, että bemetitsidia/triamtereenia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde pysyy muuttumattomana, kunhan tuotetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

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

## **Liite II**

### **Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden tuotetietojen muutokset**

Valmisteyhteenvetodon asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus lisätään:

- **Akuutti likitaitoisuus ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfalääkkeet tai sulfonamidijohdannaiset, kuten tiatsididiureetit, voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa akuuttiin ohimenevään likitaitoisuuteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireina ovat akuutti näön heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmaantuvat tavallisesti tuntien tai viikkojen kuluessa lääkityksen aloittamisesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon mahdollisimman nopea lopettaminen. Pikaista lääketieteellistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfa- tai penisilliiniallergia.**
- **Yleistyneen punahukan pahenemista tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.**

- Kohta 4.8.

Elinluokkaan immuunijärjestelmä on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on harvinainen:

#### **Yliherkkyysoireet.**

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

*Varoitukset ja varotoimet*

Keskustele lääkärin <tai> <,> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> <lääkevalmistetta>

- **jos näössäsi tapahtuu muutoksia tai toisessa tai kummassakin silmässä esiintyy kipua <lääkevalmisteen> käytön aikana. Se voi olla merkki glaukoomasta eli silmänpaineen suurenemisesta. Lopeta <lääkevalmisteen> käyttö ja hakeudu lääkäriin.**
- **jos sinulla on yleistynyt punahukka (SLE), allerginen sairaus, joka aiheuttaa nivelkipua, ihottumaa ja kuumetta.**

Mahdolliset haittavaikutukset:

#### **Harvinainen: Yliherkkyysoireet**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous helmikuussa
Sopimuksen liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9. huhtikuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8. kesäkuuta 2016

## **Annexe I**

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



## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'association bémétizide/triamtérène, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Selon les publications et rapports parus après sa mise sur le marché, la classe de diurétiques thiazidiques à laquelle appartient le bémétizide pourrait entraîner une myopie aiguë/un glaucome à angle fermé (réaction idiosyncrasique) et une exacerbation/activation d'un lupus érythémateux disséminé latent. Ces risques potentiels sont déjà inclus dans les avertissements des informations sur le produit des médicaments contenant du thiazide comme effet propre à la classe pharmacologique. Pour les comprimés de bémétizide/triamtérène, un événement indésirable grave (EIG) de «diminution de l'acuité visuelle» et un EIG de «lupus érythémateux disséminé» ont été déclarés après mise sur le marché. De plus, des effets indésirables du médicament (EIM) graves et non graves de réactions d'hypersensibilité ont été déclarés dans la CSO Affections du système immunitaire. Ils ne sont pas présents dans les informations sur le produit actuelles du bémétizide / triamtérène.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le bémétizide / triamtérène et présentées dans le PSUR, le PRAC a estimé que des modifications des informations sur le produit contenant l'association bémétizide / triamtérène s'imposent.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

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

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des  
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

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

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

- **Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé: les médicaments à base de sulfamides ou de dérivés de sulfamide, tels que les diurétiques thiazidiques, peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui mène à une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, généralement quelques heures à quelques semaines après le début de la prise du médicament. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline.**
- **Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.**

- Rubrique 4.8

L'effet (Les effets) indésirable(s) suivant(s) devrait (devraient) être ajouté(s) à la CSO «Affections du système immunitaire» avec une fréquence rare:

**Réactions d'hypersensibilité.**

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

*Avertissements et précautions*

Adressez-vous à votre médecin <ou> <,> <pharmacien> <ou infirmier/ère> avant <de prendre> <d'utiliser> <médicament>.

- **Si vous constatez des changements dans votre vision ou que vous ressentez une douleur dans un œil ou dans les deux yeux pendant la prise de <médicament>. Ce pourrait être un signe que vous développez un glaucome, c'est-à-dire une pression accrue dans votre œil ou vos yeux. Vous devez arrêter votre traitement par <médicament> et consulter votre médecin.**
- **Si vous présentez un lupus érythémateux disséminé (LED), une affection allergique qui cause des douleurs articulaires, des éruptions cutanées et de la fièvre.**

Quels sont les effets indésirables éventuels?

**Rares: Réactions d'hypersensibilité**

### **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 février
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	9 avril 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):	8 juin 2016

## **Dodatak I**

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

## **Znanstveni zaključci**

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

Skupina tiazidskih diuretika kojoj pripada bemetizid poznata je u literaturnim publikacijama i izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet po svom potencijalu uzrokovanja akutne miopije / glaukoma zatvorenog kuta (idiosinkratska reakcija) te egzacerbacije/aktivacije latentnog sistemskog eritemskog lupusa. Ti su potencijalni rizici već uključeni pod upozorenjima u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže tiazide kao učinci skupine. Nakon stavljanja lijeka u promet, za bemetizid/triamteren tablete prijavljena je jedna teška nuspojava „smanjene oštine vida“ te jedna teška nuspojava „sistemskog eritemskog lupusa“. Osim toga, unutar klasifikacije poremećaja imunološkog sustava prijavljene su reakcije preosjetljivosti kao ozbiljne nuspojave lijeka i nuspojave lijeka koje nisu ozbiljne, a koje nedostaju u važećim informacijama o lijeku za bemetizid/triamteren.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka u vezi s bemetizidom/triamterenom koji su navedeni u PSUR-u, PRAC je zaključio da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže bemetizid/triamteren opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za bemetizid/triamteren, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari bemetizid/triamteren ostaje 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 bemetizid/triamteren.

## **Dodatak II**

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



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

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

- **Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta: Sulfonamidni lijekovi ili lijekovi dobiveni iz sulfonamida, kao što su tiazidski diuretici, mogu uzrokovati idiosinkratsku reakciju koja dovodi do akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštine vida ili boli u oku i obično se javljaju unutar nekoliko sati ili tjedana od početka liječenja lijekom. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje jest prekinuti unos lijeka što je prije moguće. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran možda će biti potrebno hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.**
- **Zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa pri primjeni tiazidskih diuretika.**

- Dio 4.8

Potrebno je dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) pod klasifikaciju Poremećaji imunološkog sustava, uz kategoriju učestalosti rijetko:

**Reakcije preosjetljivosti.**

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

*Upozorenja i mjere opreza*

Obratite se svom liječniku <ili> <, > <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> <lijek>

- **Ako osjetite promjene vida ili bol u jednom ili oba oka za vrijeme uzimanja <lijeka>. To bi mogao biti znak razvoja glaukoma, povećanog tlaka u oku/očima. Trebate prekinuti liječenje <lijekom> i zatražiti liječničku pomoć.**
- **Ako imate sistemski eritemski lupus, alergijsku bolest koja uzrokuje bol u zglobovima, kožne osipe i vrućicu.**

Moguće nuspojave:

**Rijetko: Reakcije preosjetljivosti**

## **Dodatak III**

### **Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	Sjednica CMDh-a u veljači
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. travnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	8. lipnja 2016.

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a bemetizid/triamteren kombinációra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A tiazid diuretikumok osztályáról, amelybe a bemetizid is tartozik, a megjelent szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni jelentésekből ismeretes, hogy akut miópiát vagy zárt zugú glaukómát (idioszinkráziás reakció) és a látens szisztémás lupusz eritematózus exacerbációját/aktivációját válthatják ki. Ezek a lehetséges kockázatok figyelmeztetésként már szerepelnek a tiazid tartalmú gyógyszerek kísérőirataiban, mint osztályhatás. A bemetizid/triamteren tabletták kapcsán egy esetben „csökkent látásélességgel”, egy esetben pedig „szisztémás lupusz eritematózusszal” kapcsolatos súlyos nemkívánatos eseményről számoltak be a forgalomba hozatal után a jelen jelentési periódus alatt. Továbbá az „Immunrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besoroláson belül hiperszenzitivitási reakciókkal kapcsolatos, súlyos és nem súlyos gyógyszer mellékhatásokat jelentettek, amelyek hiányoznak a bemetizid/triamteren jelenlegi kísérőirataiból.

Ezért az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben benyújtott, a bemetizid/triamteren kombináció vonatkozásában rendelkezésre álló adatokat tekintetbe véve a PRAC úgy ítélte meg, hogy a bemetizid/triamteren tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A bemetizidre/triamterenre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a bemetizid/triamteren hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek 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, bemetizidet/triamterent tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## II. melléklet

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva, félkövéren, törölt szöveg áthúzva)**

- 4.4 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

- **Akut miópia és szekunder zárt zugú glaukóma: A szulfonamid gyógyszerek, illetve a szulfonamid származékok, mint például a tiazid diuretikumok, idioszinkráziás reakciót válthatnak ki, ami akut tranziens miópiát és akut zárt zugú glaukómát eredményez. A tünetek között a látásélesség hirtelen csökkenése, illetve szemfájdalom szerepel, és típusosan a gyógyszereszedés elkezdéséhez képest órákon-heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaukóma tartós látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszereszedés lehető leghamarabbi leállítását jelenti. Szükséges lehet az azonnali belgyógyászati vagy sebészi kezelés megfontolása, ha az intraokuláris nyomás kezelhetetlen. Az akut zárt zugú glaukóma kialakulásának kockázati tényezői között szerepel az ismert szulfonamid- vagy penicillin-allergia.**
- **A tiazid diuretikumok alkalmazásával kapcsolatban a szisztémás lupusz eritematózus exacerbációjáról vagy aktivációjáról számoltak be.**

- 4.8 pont

Az „Immunrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „ritka” gyakorisággal:

#### **Túlérzékenységi reakciók**

**A betegájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva, félkövéren, törölt szöveg áthúzva)**

*Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A <gyógyszer> <szedése> <alkalmazása> előtt beszéljen <kezelőorvosával> <vagy> <,> <gyógyszerészával> <vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.>

- **Ha zavart észlel a látásában, illetve fájdalmat érez egyik vagy mindkét szemében, mialatt a <gyógyszer>-t szedi. Ez annak a jele lehet, hogy zöldhályog, vagyis a szem(ek)ben megnövekedett nyomás alakul ki Önnél. Hagyja abba a <gyógyszer> szedését és forduljon orvoshoz.**
- **Ha Ön szisztémás lupusz eritematózusban (SLE) szenved, amely egy ízületi fájdalmat, bőrkiütéseket és lázat okozó allergiás betegség.**

Lehetséges mellékhatások:

#### **Ritka: Túlérzékenységi reakciók**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**



## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	Februári CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. április 9.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. június 8.

## **Allegato I**

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

## **Conclusioni scientifiche**

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

La classe dei diuretici tiazidici ai quali appartiene bemetizide è nota dalla letteratura e dalle relazioni post-immissione in commercio poiché potrebbe causare miopia acuta/glaucoma acuto da chiusura d'angolo (reazione idiosincratca) e aggravamento/attivazione di lupus eritematoso sistemico latente. Questi rischi potenziali sono già inclusi tra le avvertenze nelle informazioni sul prodotto dei medicinali a base di tiazide come un effetto di classe. Un evento avverso grave (Severe Adverse Event, SAE) di "ridotta acuità visiva" e un SAE di "lupus eritematoso sistemico" per le compresse di bemetizide/triamterene sono stati segnalati post-immissione in commercio. Inoltre, sono state segnalate reazioni avverse ai farmaci (ADR) gravi e non gravi sotto forma di reazioni di ipersensibilità nella SOC dei disturbi del sistema immunitario, che mancano nelle attuali informazioni sul prodotto per bemetizide/triamterene.

Alla luce dei dati disponibili relativi a bemetizide/triamterene e presentati nel PSUR, il PRAC ha quindi ritenuto che le variazioni alle informazioni sul prodotto dei medicinali a base di bemetizide/triamterene fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivi per la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su bemetizide/triamterene il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente(i) il principio attivo/i principi attivi bemetizide/triamterene sia immutato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

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

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i  
a livello nazionale**

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

Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

- **Miopia acuta e glaucoma acuto secondario da chiusura d'angolo: i farmaci sulfamidici o i farmaci derivati dalla sulfonamide, quali i diuretici tiazidici, possono causare una reazione idiosincratca, che si manifesta con miopia acuta transitoria e con glaucoma acuto da chiusura d'angolo. I sintomi comprendono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e si verificano solitamente entro ore o settimane dall'inizio dell'assunzione del farmaco. Il glaucoma acuto da chiusura d'angolo non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere quanto prima l'assunzione del farmaco. Possono rendersi necessari trattamenti medico-chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. Tra i fattori di rischio relativi allo sviluppo di glaucoma acuto da chiusura d'angolo può esservi un'anamnesi di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.**
- **L'aggravamento o l'attivazione del lupus eritematoso sistemico è stato segnalato con l'uso dei diuretici tiazidici.**

Paragrafo 4.8

La/le seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere aggiunta/e nella SOC dei disturbi del sistema immunitario con frequenza "rara":

**reazioni di ipersensibilità.**

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

*Avvertenze e precauzioni*

Rivolgersi al medico <0> <,> <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <assumere> <usare> <medicinale>

- **Se intervengono cambiamenti nella vista o dolore in uno o in entrambi gli occhi durante l'assunzione di <medicinale>. Questo potrebbe essere un segno dello svilupparsi di un glaucoma, un aumento della pressione oculare. Interrompere il trattamento con <medicinale> e rivolgersi a un medico.**
- **Se si è affetti da lupus eritematoso sistemico (LES), un'affezione allergica che causa dolori articolari, rash cutanei e febbre.**

Possibili effetti indesiderati:

**Raro: reazioni di ipersensibilità**

### **Allegato III**

**Calendario per l'attuazione del presente parere**

## Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di febbraio
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	9 aprile 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	8 giugno 2016

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**



## **Mokslinės išvados**

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

Apie tiazidinius diuretikus, prie kurių priskiriamas ir bemetizidas, žinoma iš literatūros publikacijose ir poregistracinėse ataskaitose pateiktos informacijos apie tai, kad jie gali sukelti ūminę miopiją ir (arba) uždaro kampo glaukomą (idiosinkratinę reakciją) ir latentinės sisteminės vilkligės paūmėjimą (suaktyvėjimą). Informacija apie šią galimą riziką jau įtraukta į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiazido, informacinius dokumentus, kaip įspėjimai apie šios klasės vaistų poveikį. Po registracijos pažymėjimo suteikimo dėl bemetizido ir (arba) triamtereno tablečių pranešta apie vieną sunkios nepageidaujamos reakcijos (SNR), sumažėjusio regėjimo aštrumo, atvejį ir vieną SNR sisteminės vilkligės atvejį. Be to, gauta pranešimų apie sunkias ir nesunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistą, t. y. padidėjusio jautrumo reakcijas, priskiriamas prie organų sisteminės klasės (OSK) „Imuninės sistemos sutrikimai“, apie kurias informacijos dabartiniuose bemetizido ir triamtereno vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose nėra.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su bemetizidu / triamterenu, ir *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bemetizido / triamtereno, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

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

## **Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas**

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

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bemetizido ir (arba) triamtereno, 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 išryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)**

- 4.4 skyrius

Tekstą reikia papildyti tokiu įspėjimu:

- **Ūminė miopija ir antrinė uždaro kampo glaukoma. Sulfonamidai arba sulfonamidų dariniai, tokie kaip tiazidiniai diuretikai, gali sukelti idiosinkratinę reakciją, dėl kurios gali pasireikšti ūminė praeinanti miopija ir ūminė uždaro kampo glaukoma. Tokios idiosinkratinės reakcijos simptomai gali būti staigus regėjimo aštrumo sumažėjimas ar staiga prasidėjęs akių skausmas; paprastai jie pasireiškia praėjus nuo kelių valandų iki kelių savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždaro kampo glaukoma gali sukelti aklumą. Pirminė gydymo priemonė – kuo skubiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis ir toliau nepavyksta suvaldyti, gali tekti apsvarstyti galimybę imtis skubių gydymo priemonių arba skubiai taikyti chirurginius gydymo būdus. Prie ūminės uždaro kampo glaukomos rizikos veiksnių galima priskirti praeityje nustatytą alergiją sulfonamidui ar penicilinui.**
  - **Vartojant tiazidinius diuretikus, gauta pranešimų apie sisteminės vilkligės paūmėjimo arba suaktyvėjimo atvejus.**
- 4.8 skyrius

OSK „Imuninės sistemos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), nurodant dažnį „retos“:

#### **Padidėjusio jautrumo reakcijos.**

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

*Įspėjimai ir atsargumo priemonės*

Pasitarkite su gydytoju <arba> <> <vaistininku> <arba> <slaugytoju>, prieš pradėdami vartoti <vaistinį preparatą>:

- **jeigu vartodami <vaistinį preparatą>, pajustumėte regėjimo pokyčius ar skausmą vienoje ar abiejose akyse. Tai gali būti ženklas, kad jums vystosi glaukoma (padidėjęs jūsų akispūdis). Jūs turite nutraukti gydymą <vaistiniu preparatu> ir kreiptis į gydytoją;**
- **jeigu sergate sisteminė vilklige – alergine liga, kuri sukelia sąnarių skausmą, odos išbėrimą ir karščiavimą.**

Galimas šalutinis poveikis

**Retas: padidėjusio jautrumo reakcijos.**

### **III priedas**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. vasario mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-04-9
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-06-8

**I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## **Zinātniskie secinājumi**

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

Literatūras publikācijās un pēcreģistrācijas ziņojumos tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, pie kuriem pieder bemetizīds, ir zināmi kā iespējamie akūtas miopijas/slēgta kakta glaukomas (idiosinkratisks reakcijas) un latentas sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasināšanās/aktivizēšanas izraisītāji. Šie iespējamie riski jau ir iekļauti kā brīdinājumi tiazīdu saturošu zāļu aprakstā kā zāļu grupas blakusparādības. Šī pārskata laikā pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par vienu „samazināta redzes asuma” nopietnu nevēlamu notikumu un vienu „sistēmiskas sarkanās vilkēdes” nopietnu nevēlamu notikumu saistībā ar bemetizīda/triamterēna tablešu lietošanu. Turklāt tika ziņots par paaugstinātas jutības reakcijas nopietnām un mazāk būtiskām nevēlām blakusparādībām (NBP) imūnsistēmas traucējumu gadījumos, kas nav norādītas pašreizējā bemetizīda/triamterēna saturošo zāļu informācijā.

Tādēļ, pārskatot pieejamos datus par bemetizīdu/triamterēnu, kas norādīti PADZ, *PRAC* secināja, ka izmaiņas bemetizīdu/triamterēnu saturošu zāļu informācijā bija 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 nosacījumu izmaiņu pamatojums**

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

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

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**



**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos** (jauns teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēsts teksts pārsvītrots)

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums.

- **Akūta miopija un sekundāra slēgta kakta glaukoma: sulfonamīdu grupas zāles vai to atvasinājumi, piemēram, tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var izraisīt idiosinkratisku reakciju, kas rada akūtu pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Simptomi ir akūta redzes asuma pasliktināšanās vai sāpes acīs un parasti tie rodas dažu stundu līdz pat nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var radīt neatgriezenisku redzes zudumu. Sākotnējā ārstēšana ir nekavējoša zāļu lietošanas pārtraukšana. Tūlītēja terapeitiska vai ķirurģiska ārstēšana var būt nepieciešama, ja intraokulārais spiediens saglabājas nekontrolējams. Akūtas slēgta kakta glaukomas rašanās riska faktori var būt saistīti ar alerģiju pret sulfonamīdu vai penicilīnu anamnēzē.**
- **Ir dati, ka, lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus, iespējama sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasināšanās vai aktivizēšanās.**
- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei (OSK) „Imūnās sistēmas traucējumi” ar biežumu „retāk” jāpievieno šāda(-s) nevēlamā(-s) blakusparādība(-s):

**paaugstinātas jutības reakcijas.**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos** (jauns teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēsts teksts pārsvītrots)

*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*

Pirms <zāļu> <ieņemšanas> <lietošanas> konsultējieties ar ārstu <vai> <,> <farmaceitu> <vai medmāsu>.

- **Ja Jums ir redzes izmaiņas vai sāpes vienā vai abās acīs <zāļu> lietošanas laikā. Tas var liecināt par glaukomas attīstību — paaugstinātu acs(-u) iekšējo spiedienu. Pārtrauciet <zāļu> lietošanu un meklējiet medicīnisko palīdzību.**
- **Ja Jums ir sistēmiska sarkanā vilkēde (SLE) — alerģiska slimība, kas izraisa locītavu sāpes, ādas izsitumus un drudzi.**

Iespējamās blakusparādības:

**Reti: paaugstinātas jutības reakcijas.**

**III pielikums**

**Šīs nostājas ieviešanas grafiks**

## Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	Februāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2016. gada 9. aprīlis
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2016. gada 8. jūnijs

## **Anness I**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

Il-klassi ta' dijuretiki thiazide li bemetizide jagħmel parti minnha hija magħrufa mill-pubblikazzjonijiet ta' dokumentazzjoni u rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq għall-potenzjal li tikkawża mijopija akuta/glawkoma tat-tip angle closure (reazzjoni idjosinkratika) u aggravar/attivazzjoni ta' lupus erythematosus sistemiku moħbi. Dawn ir-riskji potenzjali diġà huma inklużi bħala twissijiet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom thiazide bħala effett tal-klassi. Għall-pilloli ta' bemetizide / triamterene Avveniment Avvers Sever (SAE) wieħed ta' "Tnaqqis fl-akutezza tal-vista" u SAE wieħed ta' "lupus erythematosus sistemiku" ġew irrapportati wara t-tqegħid fis-suq. Barra minn hekk, Reazzjonijiet Avversi għal Mediċina (ADRs) serji u mhux serji ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ġew irrapportati fi ħdan id-disturbi fis-sistema immuni fl-SOC, li huma nieqsa mill-informazzjoni tal-prodott attwali ta' bemetizide / triamterene.

Għalhekk, fid-dawl tad-data disponibbli dwar bemetizide / triamterene u ppreżentata fil-PSUR, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom bemetizide / triamterene kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal bemetizide / triamterene is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva bemetizide / triamterene jibqa' l-istess soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Safejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom bemetizide / triamterene 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** (iż-żidied sottolinjati u b'tipa grassa, it-tħassir bl-ingassar)

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

- **Mijopija Akuta u Glawkoma tat-tip Angle-Closure Sekondarja: Mediċini ta' sulfonamide jew mediċini derivati minn sulfonamide, bħad-dijuretiki thiazide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, li tirriżulta f' mijopija akuta temporanja u glawkoma tat-tip angle-closure akuta. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' tnaqqis fl-akutezza tal-vista jew uġiġh fl-għajnejn u tipikament iseħħu minn sigħat sa ġimgħat minn meta tinbeda l-mediċina. Glawkoma tat-tip angle-closure akuta mhux ikkurata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. Il-kura primarja hija li jitwaqqaf it-teħid tal-mediċina malajr kemm jista' jkun. Jista' jkun hemm bżonn ta' kuri mediċi jew kirurġiċi immedjati jekk il-pressjoni fl-għajnejn tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi tar-riskju tal-iżvilupp ta' glawkoma tat-tip angle-closure akuta jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew penicillina.**
- **L-aggravar jew l-attivazzjoni tal-lupus erythematosus sistemiku ġew irrapportati bl-użu tad-dijuretiki thiazide.**

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt Disturbi fis-Sistema Immuni fl-SOC bi frekwenza rari:

**Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.**

**Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif** (iż-żidied sottolinjati u b'tipa grassa, it-tħassir bl-ingassar)

*Twissijiet u prekawzjonijiet*

Kellem lit-tabib <jew> <,> <lill-ispizjar> <jew lill-infermier> tiegħek qabel <tiegħu> <tuża> <prodott mediċinali>

- **Jekk ikollok bidliet fil-vista jew uġiġh f'għajn waħda jew fit-tnejn waqt li tkun qed tiegħu <prodott mediċinali>. Dan jista' jkun sinjal li qed tiżviluppa glawkoma, zieda fil-pressjoni f'għajnejk (waħda jew it-tnejn). Għandek twaqqaf il-kura bi <prodott mediċinali> u tfittex assistenza medika.**
- **Jekk għandek lupus erythematosus sistemiku (SLE), kundizzjoni allergika li tikkawża wġiġh fil-ġogi, raxx tal-ġilda u deni.**

Effetti sekondarji possibbli:

**Rari: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva**

### **Anness III**

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



## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laggħa tas-CMDh ta' Frar
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	9 ta' April 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	8 ta' Ġunju 2016

## **Bijlage I**

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

### **Wetenschappelijke conclusies**

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

Uit publicaties in de literatuur en uit meldingen na het in de handel brengen is gebleken dat thiazidediuretica uit de klasse waartoe bemetizide behoort acute myopie of acuut geslotenkamerhoekglaucoom (idiosyncratische reactie) en exacerbatie of activatie van latente gegeneraliseerde lupus erythematosus kunnen veroorzaken. Deze mogelijke risico's zijn al als klasse-effect opgenomen als waarschuwingen in de productinformatie van thiazidebevattende geneesmiddelen. Voor bemetizide/triamtereen-tabletten is er na het in de handel brengen één ernstige bijwerking (SAE) van 'verminderde gezichtsscherpte' gemeld en één SAE van 'gegeneraliseerde lupus erythematosus'. Ook zijn er binnen de systeem/orgaanklasse Immuunsysteemaandoeningen ernstige en niet-ernstige geneesmiddelenbijwerkingen in de vorm van overgevoelighedsreacties gemeld, die in de huidige productinformatie van bemetizide/triamtereen ontbreken.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens over bemetizide/triamtereen gepresenteerd in de PSUR, van mening dat de veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die bemetizide/triamtereen bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor bemetizide/triamtereen is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) bemetizide/triamtereen 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 bemetizide/triamtereen 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 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

- **Acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom: Geneesmiddelen met sulfonamide of sulfonamide-derivaten, zoals thiazidediuretica, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die kan leiden tot acute voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder andere acute vermindering van de gezichtsscherpte of pijn aan de ogen. Deze treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken nadat begonnen is met het gebruik van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk stoppen met de inname van het geneesmiddel. Indien de intraoculaire druk onbeheersbaar blijft, dient wellicht snelle medische of chirurgische behandeling te worden overwogen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen onder andere bestaan uit een voorgeschiedenis van een sulfonamide- of penicilline-allergie.**
- **Exacerbatie of activatie van gegeneraliseerde lupus erythematosus is gemeld bij gebruik van thiazidediuretica.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC 'Immuunsysteemaandoeningen' met de frequentie 'zelden':

**Overgevoeligheidsreacties.**

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

*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*

Neem contact op met uw <arts><,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt><inneemt>.

- **Als er veranderingen zijn in uw gezichtsvermogen of als u pijn in één of beide ogen hebt terwijl u <geneesmiddel> gebruikt. Dit zou een teken kunnen zijn dat u glaucoom aan het ontwikkelen bent; dat is een verhoogde druk in uw oog of ogen. Stop met het innemen van <geneesmiddel> en roep medische hulp in.**
- **Als u gegeneraliseerde lupus erythematosus (SLE) hebt, een allergische aandoening die gewrichtspijn, huiduitslag en koorts veroorzaakt.**

Mogelijke bijwerkingen:

**Zelden: Overgevoeligheidsreacties**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Februari, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	9 april 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	8 juni 2016

## **Aneks I**

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



## **Wnioski naukowe**

Biorąc pod uwagę sprawozdanie oceniające PRAC dotyczące raportów PSUR dla bemetizydu z triamterenem, wnioski naukowe są następujące:

Klasa diuretyków tiazydowych, do której należy bemetizyd, opisywana jest w publikacjach naukowych i sprawozdaniach opracowywanych po wprowadzeniu do obrotu, jako mogąca wywoływać ostrą krótkowzroczność lub jaskrę zamykającego się kąta (reakcja idiosynkratyczna) oraz zaostrenie lub uaktywnienie utajonej postaci tocznia rumieniowatego układu. Ryzyko wystąpienia tych reakcji wymienia się wśród ostrzeżeń w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających tiazydy, jako „efekt klasy”. Dla bemetizydu z triamterenem w postaci tabletek w badaniach po wprowadzeniu obrotu przeprowadzonych w analizowanym okresie odnotowano jedno ciężkie działanie niepożądane: „zmniejszenie ostrości wzroku” oraz jedno ciężkie działanie niepożądane: „toczeń rumieniowaty układowy”. Ponadto, jako niepożądanego działania leku, w punkcie „Zaburzenia układu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów (SOC), odnotowano ciężkie i lżejsze reakcje nadwrażliwości, ale nie uwzględniono ich w aktualnych drukach informacyjnych bemetizydu z triamterenem.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące bemetizydu z triamterenem, przedstawione w raporcie PSUR, PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających bemetizyd z triamterenem.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

## **Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bemetizydu z triamterenem CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne bemetizyd z triamterenem, nie uległ zmianie pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

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

## **Aneks II**

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

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

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

- **Ostra krótkowzroczność oraz wtórna jaskra zamykającego się kąta. Produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów, takie jak diuretyki tiazydowe, mogą powodować reakcje idiosynkratyczne objawiające się tymczasową krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamykającego się kąta. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia się ostrości wzroku lub ból oka, zwykle pojawiające się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicyliny mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta.**
- **Podczas przyjmowania diuretyków tiazydowych odnotowano także zaostrzenie lub uaktywnienie tocznia rumieniowatego układu.**

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w punkcie „Zaburzenia układu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością „rzadko”:

#### **Reakcje nadwrażliwości.**

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

#### *Ostrzeżenia i środki ostrożności*

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> <produktu leczniczego> należy omówić to z lekarzem <lub> <, > <farmaceutą> <lub pielęgniarką>.

- **Jeśli podczas stosowania <leku> wystąpią zmiany widzenia lub ból w jednym oku lub obu oczach. Może to oznaczać, że rozwija się jaskra, zwiększone ciśnienie w oku (lub oczach). Należy przerwać stosowanie <leku> i skonsultować się z lekarzem.**
- **Jeśli pacjent choruje na toczeń rumieniowaty układowy – chorobę alergiczną wywołującą ból stawów, wysypkę oraz gorączkę.**

Możliwe działania niepożądane:

**Rzadko: reakcje nadwrażliwości**

**Aneks III**

**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh w lutym
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	9 kwietnia 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	8 czerwca 2016 r.

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s)  
Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

## **Conclusões científicas**

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

A classe dos diuréticos tiazídicos à qual pertence a bemetizida é conhecida em publicações de literatura e relatórios pós-comercialização pelo seu potencial para causar miopia aguda/glaucoma de ângulo fechado (reação idiossincrática) e exacerbação/ativação de lúpus eritematoso sistémico latente. Estes riscos potenciais já se encontram incluídos sob a forma de advertências na informação do medicamento de todos os medicamentos contendo tiazida, enquanto efeito de classe. Foram notificados, após a introdução no mercado, um acontecimento adverso grave (AAG) de «acuidade visual diminuída» e um AAG de «lúpus eritematoso sistémico» associados aos comprimidos de bemetizida/triamtereno. Além disso, foram notificadas reações adversas medicamentosas (RAM) graves e não graves de hipersensibilidade na CSO Doenças do sistema imunitário, que estão em falta na atual informação do medicamento de bemetizida/triamtereno.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativos à bemetizida/ao triamtereno e apresentados no RPS, o PRAC considerou serem necessárias alterações na informação do medicamento de todos os medicamentos contendo bemetizida/triamtereno.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas relativas à bemetizida/ao triamtereno, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) bemetizida/triamtereno 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 bemetizida/triamtereno 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** (novo texto sublinhado e em negrito, texto suprimido ~~rasurado~~)

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência nos seguintes termos:

- **Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado: os fármacos sulfonamídicos ou derivados das sulfonamidas, como os diuréticos tiazídicos, podem causar uma reação idiossincrática, originando miopia transitória aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou à penicilina.**
- **A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos.**

- Secção 4.8

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO Doenças do sistema imunitário, com a frequência considerada rara:

**Reações de hipersensibilidade.**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo** (novo texto sublinhado e em negrito, texto suprimido ~~rasurado~~)

*Advertências e precauções*

Fale com o seu médico <ou> <,> <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar> <utilizar> <medicamento>

- **se tiver alterações na sua visão ou dores em um ou em ambos os olhos enquanto toma <medicamento>. Pode ser sinal de que está a desenvolver glaucoma (aumento de pressão num ou em ambos os olhos). Deve interromper o tratamento com <medicamento> e contactar o seu médico**
- **se sofrer de lúpus eritematoso sistémico (LES), uma condição alérgica que causa dores nas articulações, erupções cutâneas e febre.**

Efeitos secundários possíveis:

**Raros: reações de hipersensibilidade**

### **Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em fevereiro
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	9 de abril de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA <sub>IN</sub> pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	8 de junho de 2016

**Anexa I**

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

## **Concluzii științifice**

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

Clasa de diuretice tiazidice căreia îi aparține bemetizida este cunoscută, conform publicațiilor aparținând literaturii de specialitate și raportărilor ulterioare introducerii pe piață, pentru potențialul de a provoca miopie acută/glaucom acut cu unghi închis (reacție idiosincrazică) și exacerbarea/activarea lupusului eritematos sistemic latent. Aceste riscuri potențiale au fost incluse deja ca efect de clasă în atenționările din informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin tiazide. Pentru comprimatele de bemetizidă/triamteren au fost raportate, ulterior introducerii pe piață, un eveniment advers grav (EAG) de „reducere a acuității vizuale” și un EAG de „lupus eritematos sistemic”. În plus, în cadrul ASO „tulburări ale sistemului imunitar” au fost raportate reacții adverse la medicament (RAM) sub formă de reacții de hipersensibilitate, atât grave, cât și non-grave, care lipsesc din informațiile actuale referitoare la produs pentru bemetizidă/triamteren.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la bemetizidă/triamteren care au fost prezentate în RPAS, PRAC a considerat că se justifică modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin bemetizidă/triamteren.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru bemetizidă/triamteren, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active bemetizidă/triamteren este favorabil, 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 bemetizidă/triamteren sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

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

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

- **Miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamidic sau medicamentele derivate din sulfonamide, cum sunt diureticele tiazidice, pot determina o reacție idiosincronică, ducând la apariția miopiei tranzitorii acute și a glaucomului acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau dureri oculare și apar, de regulă, într-un interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în oprirea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar să fie luate în considerare tratament medical sau chirurgical prompt, dacă tensiunea intraoculară nu poate fi ținută sub control. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau la peniciline.**
- **A fost raportată exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic în asociere cu utilizarea diureticelor tiazidice.**

- Punctul 4.8

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la „Tulburări ale sistemului imunitar” cu frecvență rară:

**Reacții de hipersensibilitate.**

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

*Atenționări și precauții*

Înainte să<luați><utilizați> <medicamentul>, adresați-vă medicului dumneavoastră< sau><,>< farmacistului>< sau asistentei medicale>

- **dacă aveți modificări ale vederii sau durere la un ochi sau la ambii în timp ce luați <medicamentul>. Acest lucru poate fi un semn că dezvoltati glaucom, creșterea tensiunii intraoculare (la un ochi sau la ambii). Trebuie să opriți tratamentul cu <medicamentul> și să solicitați asistență medicală;**
- **dacă aveți lupus eritematos sistemic (LES), o afecțiune alergică ce cauzează dureri articulare, erupții pe piele și febră.**

Reacții adverse posibile

**Rare: Reacții de hipersensibilitate**

**Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**



## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	februarie - reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	9 aprilie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA <sub>IN</sub> de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	8 iunie 2016

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för  
godkännande(na) för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) om de periodiska säkerhetsrapporterna för bemetizid / triamteren dras följande vetenskapliga slutsatser:

Klassen tiaziddiuretika som bemetizid tillhör är känd från publicerad litteratur och rapporter efter godkännandet för försäljning för sin potential att orsaka akut myopi/trångvinkelglaukom (idiosynkratisk reaktion) och försämring/aktivering av en latent systemisk lupus erytematosus. Dessa potentiella risker ingår redan som varningar i produktinformationen till tiazid-innehållande läkemedel som en klasseffekt. För bemetizid / triamteren-tabletter har en allvarlig oönskad händelse av "minskad synskärpa" och en allvarlig oönskad händelse av "systemisk lupus erytematosus" rapporterats efter godkännandet för försäljning. Dessutom har allvarliga och icke-allvarliga oönskade händelser gällande överkänslighetsreaktioner rapporterats inom organsystem immunsystemet, som saknas i den aktuella produktinformationen till bemetizid / triamteren.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna vad gäller bemetizid / triamteren i den periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) ansåg PRAC därför att ändringar var nödvändiga i produktinformationen till läkemedel som innehåller bemetizid / triamteren.

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

## **Skäl till ändring av villkoren för godkännande(n) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för bemetizid / triamteren finner CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) bemetizid / triamteren 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 bemetizid / triamteren 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 fet stil, raderad text genomstruken)

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

- **Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom: Sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel, t.ex. tiaziddiuretika, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i akut, övergående, myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära åtgärden är att sätta ut läkemedlet så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan innefatta sulfonamid eller penicillinallergi i anamnesen.**
- **Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.**

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemklass (SOC) immunsystemet med frekvensen sällsynta:

**Överkänslighetsreaktioner.**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fet stil, raderad text genomstruken)

*Varningar och försiktighet*

Tala med läkare <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> <läkemedel>

- **om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda dina ögon under tiden du tar <läkemedel>. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i ögat/ögonen). Du ska då avsluta behandlingen med <läkemedel> och uppsöka läkare.**
- **om du har lupus erytematosus (SLE), ett allergiskt tillstånd som orsakar smärta i leder, hudutslag och feber.**

Eventuella biverkningar:

**Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner**

### **Bilaga III**

**Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	CMD(h)-möte i februari
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	den 9 april 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	den 8 juni 2016

## **Príloha I**

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



## **Vedecké závery**

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

Trieda tiazidových diuretík, ku ktorým bemetizid patrí, je známa z publikovanej literatúry a z hlásení po uvedení lieku na trh o potenciálnom spôsobení akútnej myopie/glaukómu so zatvoreným uhlom (idiosynkratickej reakcie) a exacerbácie/aktivácie latentného systémového ochorenia lupus erythematosus. Tieto možné riziká sú už uvedené ako upozornenia na účinok typický pre danú triedu v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce tiazidy. Po uvedení lieku na trh bola v prípade tabliet obsahujúcich bemetizid/triamterén hlásená jedna závažná nežiaduca udalosť „zníženia zrakovej ostrosti“ a jedna závažná nežiaduca udalosť ochorenia „systémový lupus erythematosus“. Okrem toho boli v triede orgánových systémov „poruchy imunitného systému“ hlásené závažné a nezávažné nežiaduce liekové reakcie, reakcie z precitlivosti, ktoré chýbajú v súčasných informáciách o lieku pre bemetizid/triamterén.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa bemetizidu/triamterénu a údaje predložené v správe PSUR výbor PRAC usúdil, že v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce bemetizid/triamterén sú potrebné zmeny.

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

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia {rozhodnutí} o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre bemetizid/triamterén je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo (liečivá) bemetizid/triamterén 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 bemetizid/triamterén, ktoré sú v súčasnosti 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 je **podčiarknutý a zvýraznený**, vypustený text je ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.4

Má sa pridať toto upozornenie:

- **Akútna myopia a sekundárny glaukóm so zatvoreným uhlom: Sulfónamidové lieky alebo lieky obsahujúce sulfónamidové deriváty, ako sú tiazidové diuretiká, môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, čo vedie k akútnej prechodnej myopii a k akútnemu glaukómu so zatvoreným uhlom. K príznakom patrí akútny nástup zníženia zrakovej ostrosti alebo bolesť očí a tieto príznaky sa zvyčajne objavujú do niekoľkých hodín až týždňov po začatí užívania lieku. Neliečený akútny glaukóm so zatvoreným uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba má čo najskôr zastaviť príjem lieku. Ak sa nedosiahne kontrola vnútroočného tlaku, môže byť potrebné zvážiť rýchlu lekársku alebo chirurgickú liečbu. K rizikovým faktorom vzniku akútneho glaukómu so zatvoreným uhlom môže patriť alergia na sulfónamid alebo penicilín v minulosti.**
- **Pri používaní tiazidových diuretík bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového ochorenia lupus erythematosus.**

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „poruchy imunitného systému“ so zriedkavou frekvenciou sa má pridať táto nežiaduca reakcia (reakcie):

#### **Reakcie z precitlivenosti.**

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

#### *Upozornenia a opatrenia*

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára <alebo> <,> <lekárnik> <alebo zdravotnú sestru>.

- **Ak sa u vás počas užívania lieku <názov lieku> vyskytli zmeny zraku alebo bolesť v jednom alebo v oboch očiach. Môže to byť príznak, že u vás vzniká glaukóm, zvýšený tlak v oku (očiach). Mali by ste ukončiť liečbu liekom <názov lieku> a vyhľadať lekársku pomoc.**
- **Ak máte systémový lupus erythematosus (SLE), alergické ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku.**

Možné vedľajšie účinky:

#### **Zriedkavé: Reakcie z precitlivenosti**

**Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh vo februári
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	9. apríla 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	8. júna 2016

## **Priloga I**

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

## **Znanstveni zaključki**

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

Iz literature in poročil o dejavnostih v obdobju trženja je znano, da ima razred tiazidnih diuretikov, kamor sodi bemetizid, potencial za povzročanje akutne miopije/glavkoma zaprtega zakotja (idiosinkratične reakcije) in izbruh/aktivacijo latentnega sistemskega eritematoznega lupusa. Ta potencialna tveganja so že vključena kot učinki razreda med opozorila v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo tiazid. V obdobju poročanja so v okviru dejavnosti po dajanju na trg pri tabletah z bemetizidom/triamterenom poročali o resnem neželenem učinku „zmanjšana ostrina vida“ in o resnem neželenem učinku „sistemski eritematozni lupus“. Znotraj organskega sistema „bolezni imunskega sistema“ so poročali tudi o resnih in manj resnih neželenih učinkih zdravila v obliki preobčutljivostnih reakcij, ki v sedanjih informacijah o zdravilu za bemetizid/triamteren manjkajo.

Odbor PRAC je zato na podlagi razpoložljivih podatkov o bemetizidu/triamterenu, ki so predstavljeni v poročilu PSUR, menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo bemetizid/triamteren.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bemetizid/triamteren skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) bemetizid/triamteren, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

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

## **Priloga II**

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



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

- Poglavlje 4.4

Treba je dodati naslednje opozorilo:

- **Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja: sulfonamidna zdravila ali sulfonamidni derivati, kot so tiazidni diuretiki, lahko sprožijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutni pojav zmanjšane ostrine vida ali očesne bolečine in se praviloma pojavijo v nekaj urah do nekaj tednih po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko privede do trajne izgube vida. Primarno zdravljenje vključuje čimprejšnje prenehanje jemanja zdravila. Morda je treba razmisliti o hitrem zdravljenju ali kirurškem posegu, če intraokularni tlak ostaja nenadzorovan. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja lahko vključujejo anamnezo alergije na sulfonamid ali penicilin.**
- **Med uporabo tiazidnih diuretikov so poročali o izbruhu oziroma aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.**

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „bolezni imunskega sistema“ je treba dodati naslednje neželene učinke z redko pogostnostjo:

**Preobčutljivostne reakcije.**

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

*Opozorila in previdnostni ukrepi*

Pred začetkom <jemanja> <uporabe> <zdravila> se posvetujte <z> zdravnikom <ali> <farmacevtom> <ali> <medicinsko sestro>.

- **Če med jemanjem <zdravila> občutite spremembe vida ali bolečino v enem ali obeh očesih. To je lahko znak pojava glavkoma, zvišanega tlaka v očesu/očeh. Prekinite zdravljenje z <zdravilom> in poiščite zdravniško pomoč.**
- **Če imate sistemski eritematozni lupus, alergijsko stanje, ki povzroča bolečine v sklepih, izpuščaje na koži in povišano telesno temperaturo.**

Možni neželeni učinki:

**Redki: preobčutljivostne reakcije**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh v februarju
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	9. april 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	8. junij 2016