



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2016
EMA/581863/2016
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: benazepril

Procedure no.: PSUSA/00000313/201511



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 PSUR(s) for benazepril, the scientific conclusions are as follows:

The interaction between ciclosporin and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors resulting in hyperkalaemia is listed and described as a class effect in the ciclosporin product information and it is also listed in the product information of a several ACE inhibitors. Although no cases suggesting an interaction between benazepril and ciclosporin were identified in the MAH's safety database, relevant cases can be found in the literature. Given that this interaction may be particularly important for the clinical management of certain patient populations, the PRAC considered that the product information should be updated to reflect this interaction.

The product information of heparin contains a warning regarding the risk of hyperkalaemia during concomitant use with potassium sparing drugs and such an interaction is also listed for some ACE inhibitors. A number of publications suggest that this interaction is a class effect. Given that exposure to both agents is extensive and concomitant use of benazepril and heparin may be frequent in hospitalised patients, the PRAC was in favour of the update of the product information to reflect this interaction.

A number of ACE inhibitors contain warnings regarding the risk of worsening renal function and blood pressure as well as hyperkalaemia during concomitant use with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially for certain high risk groups (the elderly and patients who are volume-depleted). The interaction is well described in the literature and given that NSAIDs are extensively used and widely available over the counter, the PRAC considered the update of the product information with regard to the interaction with NSAIDs necessary.

Warnings regarding the increased risk of angioedema during concomitant use with ACE inhibitors were introduced in the product information of the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors everolimus, sirolimus and temsirolimus and are described as a class effect. In addition, this interaction with benazepril is well described in the literature. Given the importance of this interaction in certain patient populations, the PRAC considered the update of the product information to reflect this interaction necessary.

As cases of overdose have been reported and given that there are a number of supportive publications in this respect, the PRAC considered that the product information should be updated to include the information on overdose.

Therefore, in view of available data regarding benazepril, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing benazepril 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 benazepril, the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing benazepril 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 benazepril 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 Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.5

Warning regarding drugs inducing hyperkalaemia to be added as follows:

Ciclosporin and heparin

Hyperkalaemia may occur during concomitant use of ACE inhibitors with ciclosporin and with heparin. Monitoring of serum potassium is recommended.

- Section 4.5

Warning regarding interaction with NSAIDs to be added as follows:

Non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs) including acetylsalicylic acid used as an anti-inflammatory agent:

When ACE-inhibitors are administered simultaneously with non-steroidal anti-inflammatory drugs, attenuation of the antihypertensive effect may occur. Concomitant use of ACE-inhibitors and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function, including possible acute renal failure, and an increase in serum potassium, especially in patients with poor pre-existing renal function. The combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring renal function after initiation of concomitant therapy, and periodically thereafter.

[Note: the text regarding a specific NSAID (as indomethacin for example) should be replaced by the paragraph above regarding all NSAIDs]

- Section 4.5

Warning regarding interaction with mTOR inhibitors to be added as follows:

mTOR inhibitors:

The risk of angioedema may be increased in patients receiving concomitant ACE inhibitors and mTOR inhibitors (e.g. temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Section 4.9 Overdose

Information on overdose to be updated as follows:

Signs and symptoms:

Although there is ~~no~~ **limited** experience of overdosage with benazepril, the main sign to be expected is marked hypotension, **which can be associated with electrolyte disturbances and renal failure.**

[...]

Package Leaflet

- Section 2:

Information should be revised / added as follows:

[...]

You especially need to tell your doctor or pharmacist if you are using:

[...]

- **Non-steroidal anti-inflammatory drugs used for pain relief and inflammation (e.g. ibuprofen, indomethacin)**
- **Aspirin (acetylsalicylic acid) when used for pain relief and inflammation (benazepril may be used with aspirin when aspirin is used to prevent heart attacks and strokes)**
- **Ciclosporin, an immunosuppressant medicine used to prevent organ transplant rejection;**
- **Heparin, a medicine used to thin blood;**
- **Medicines used to prevent organ transplant rejection and for cancer (e.g., temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	July 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	3 September 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	2 November 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 беназеприл, научните заключения са, както следва:

Взаимодействието между циклоспорин и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) , което води до хиперкалиемия, е включено и описано като ефект на класа в продуктовата информация на циклоспорин и освен това е включено и в продуктовата информация на няколко ACE инхибитора. Въпреки че в базата данни за безопасност на ПРУ не са идентифицирани случаи, които предполагат взаимодействие между беназеприл и циклоспорин, съответни случаи може да се открият в литературата. Като се има предвид, че това взаимодействие може да бъде особено важно за клиничното поведение при конкретни популации пациенти, PRAC счита, че продуктовата информация трябва да бъде актуализирана, за да отрази това взаимодействие.

Продуктовата информация на хепарин съдържа предупреждение относно риска от хиперкалиемия при съпътстваща употреба с калий-съхраняващи диуретици. Такова взаимодействие също е включено и за някои ACE инхибитори. Редица публикации предполагат, че това взаимодействие е ефект на класа. Предвид широката употреба на двете средства и това, че съпътстващата употреба на беназеприл и хепарин може да е често при хоспитализирани пациенти, PRAC подкрепя актуализирането на продуктовата информация, за да се отрази това взаимодействие.

Няколко ACE инхибитора съдържат предупреждения относно риска от влошаване на бъбречната функция и кръвното налягане, както и от хиперкалиемия при съпътстваща употреба с нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), особено при някои високорискови групи (старческа възраст и пациенти с хиповолемия). Взаимодействието е добре описано в литературата и предвид това, че НСПВЛ се използват широко и са масово достъпни без лекарско предписание, PRAC счита, че актуализацията на продуктовата информация по отношение на взаимодействието с НСПВЛ е необходима.

Предупреждения относно повишен риск от ангиоедем при съпътстваща употреба с ACE инхибитори са въведени в продуктовата информация на инхибиторите на mTOR (ензим, прицелелен за рапамицин при бозайници) еверолимус, сиролимус и темсиролимус като е описан като ефект на класа. В допълнение това взаимодействие с беназеприл е добре описано в литературата. Предвид важността на това взаимодействие при определени популации пациенти, PRAC счита, че актуализацията на продуктовата информация за отразяване на това взаимодействие е необходима.

Тъй като са съобщени случаи на предозиране и като се има предвид, че съществуват няколко публикации във връзка с това, PRAC счита, че продуктовата информация трябва да се актуализира, за да включи информацията за предозиране.

Затова с оглед на наличните данни относно беназеприл PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, които съдържат беназеприл, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за беназеприл CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) беназеприл, е непроменено с 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 бъде(ат) изменено(и). В случайте, при

които други лекарствени продукти, съдържащи беназеприл, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури за разрешаване в ЕС, CMDh препоръча да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Да се добави следното предупреждение относно лекарства, индуциращи хиперкалиемия:

Циклоспорин и хепарин

При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с циклоспорин и хепарин може да настъпи хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

- Точка 4.5

Добавяне на следното предупреждение относно взаимодействие с НСПВЛ:

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), включително ацетилсалицилова киселина, използвани като противовъзпалително средство:

Когато ACE инхибиторите се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства, може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Съпътстващата употреба на ACE инхибитори и НСПВЛ може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с вече нарушена бъбречна функция. При използване на комбинациите е необходимо повишено внимание, особено при хората в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия и периодично след това.

[Забележка: Текстът относно конкретно НСПВЛ (като например индометацин) трябва да бъде заменен с абзаца по-горе, който се отнася за всички НСПВЛ]

- Точка 4.5

Да се добави следното предупреждение относно взаимодействие с mTOR инхибитори:

mTOR инхибитори:

Рискът от ангиоедем може да е повишен при пациенти, които получават едновременно ACE инхибитори и mTOR инхибитори (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус).

- Точка 4.9 Предозиране

Да се актуализира информацията относно предозиране, както следва:

Признаци и симптоми:

Въпреки че няма **има ограничен** опит с предозиране на беназеприл, основният признак, който трябва да се очаква, е изразена хипотония, **която може да е свързана с електролитен дисбаланс и бъбречна недостатъчност.**

[...]

Листовка

- Точка 2:

Трябва да се преразгледа/добави следната информация:

[...]

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако използвате:

[...]

- **Нестероидни противовъзпалителни лекарства, които се използват за облекчаване на болка и възпаление (напр. ибупрофен, индометацин)**
- **Аспирин (ацетилсалицилова киселина), когато се използва за облекчаване на болка и възпаление (беназеприл може да се използва с аспирин, когато аспиринът се прилага за предотвратяване на сърдечен инфаркт и мозъчен инсулт)**
- **Циклоспорин, имunosупресивно лекарство, което се използва за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган;**
- **Хепарин, лекарство, което се използва за разреждане на кръвта;**
- **Лекарства, които се използват за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган и при рак (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус).**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	3 септември 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	2 ноември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

Interakce mezi cyklosporinem a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) vedoucí k hyperkalemii je v informacích o přípravku pro cyklosporin uvedena a popsána jako účinek charakteristický pro celou terapeutickou skupinu léčiv a je rovněž uvedena v informacích o přípravku pro několik ACE inhibitorů. V bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci sice nebyly identifikovány žádné případy možné interakce mezi benazeprilem a cyklosporinem, v literatuře však relevantní případy nalézt lze. Vzhledem k tomu, že tato interakce může být obzvláště důležitá pro klinickou léčbu u některých skupin pacientů, dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravku mají být s ohledem na tuto interakci aktualizovány.

Informace o přípravku pro heparin obsahují upozornění ohledně rizika hyperkalemie při jejich současném užívání s léky šetřícími draslík a tato interakce je rovněž uvedena u některých ACE inhibitorů. Z mnoha publikací vyplývá, že tato interakce je společná pro celou terapeutickou skupinu léčiv. Vzhledem k tomu, že expozice oběma lékům je rozsáhlá a současné používání benazeprilu a heparinu může být u hospitalizovaných pacientů časté, I výbor PRAC podpořil aktualizaci informací o přípravku s ohledem na tuto interakci.

Řada ACE inhibitorů obsahuje upozornění ohledně rizika zhoršení funkce ledvin a krevního tlaku a rovněž hyperkalemie při jejich současném používání s nesteroidními antiflogistiky (NSAID), zvláště u některých vysoce rizikových skupin (starší lidé a pacienti s deplecí objemu). Interakce byla dobře popsána v literatuře a vzhledem k tomu, že NSAID jsou hojně používané a jsou široce dostupné bez lékařského předpisu, považoval výbor PRAC aktualizaci informací o přípravku s ohledem na interakci s NSAID za nezbytnou.

Upozornění týkající se zvýšeného rizika angioedému při současném používání ACE inhibitorů byla zahrnuta do informací o přípravku pro inhibitory savčího rapamycinového cíle (mTOR) everolimus, sirolimus a temsirolimus a jsou popsána jako účinek charakteristický pro celou terapeutickou skupinu léčiv. Kromě toho je tato interakce s benazeprilem dobře popsána v literatuře. S ohledem na význam této interakce u některých skupin pacientů považoval výbor PRAC aktualizaci informací o přípravku s ohledem na tuto interakci za nezbytnou.

Protože byly hlášeny případy předávkování a vzhledem k tomu, že v této souvislosti je k dispozici mnoho podpůrných publikací, byl výbor PRAC toho názoru, že informace o přípravku mají být aktualizovány o informace o předávkování.

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se benazeprilu výbor PRAC usoudil, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících benazepril jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se benazeprilu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících benazepril zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

Příloha II

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

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

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Upozornění týkající se léků způsobujících hyperkalemii mají být uvedena následujícím způsobem:

Cyklosporin a heparin

Během současného používání ACE inhibitoru s cyklosporinem a heparinem může dojít k hyperkalemii. Doporučuje se monitorovat sérový draslík.

- Bod 4.5

Upozornění týkající se interakce s NSAID mají být uvedena následujícím způsobem:

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové používané jako protizánětlivý přípravek:

Pokud jsou současně s antiflogistiky podávány ACE inhibitory, může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizik zhoršení funkce ledvin včetně možného akutního selhání ledvin a ke zvýšení sérového draslíku, zvláště u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších lidí. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a je nutné zvážit sledování funkce ledvin po zahájení souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech.

[Poznámka: text týkající se konkrétního NSAID (jako například indometacin) má být nahrazen výše uvedeným odstavcem o všech NSAID]

- Bod 4.5

Upozornění týkající se interakce s inhibitory mTOR mají být uvedena následujícím způsobem:

Inhibitory mTOR:

Riziko angioedému může být zvýšené u pacientů, kteří současně užívají ACE inhibitory a inhibitory mTOR (např. temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Bod 4.9 Předávkování

Informace o předávkování budou aktualizovány následujícím způsobem:

Známky a příznaky:

I když nejsou ~~jsou~~ **jsou k dispozici jen omezené** zkušenosti s předávkováním benazeprilem, je hlavní očekávanou známkou výrazná hypotenze, **kteřá může mít souvislost s poruchou elektrolytů a renálním selháním.**

[...]

Příbalová informace

- Bod 2:

Je nutné přepracovat / přidat následující informace:

[...]

Je nutné, abyste svého lékaře nebo lékárníka informovali zejména v případě, že užíváte:

[...]

- **nesteroidní protizánětlivé přípravky k úlevě od bolesti a zánětu (např. ibuprofen, indometacin).**
- **aspirin (kyselina acetylsalicylová) užívaný k úlevě od bolesti a zánětu (benazepril lze s aspirinem užívat, pokud se aspirin užívá k prevenci srdečních infarktů a mrtvice).**
- **cyklosporin, což je imunosupresivní léčivý přípravek používaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu.**
- **heparin, což je léčivý přípravek používaný na ředění krve,**
- **léčivé přípravky používané k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu a u nádorů (např. temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. září 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. listopadu 2016

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for benazepril blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Interaktionen mellem cyclosporin og angiotensin-konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere), der fører til hyperkaliæmi, er angivet i produktinformationen for cyclosporin og beskrevet som en klasseeffekt. Interaktionen er angivet i produktinformationen for adskillige ACE-hæmmere. Selvom der i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase ikke er identificeret nogen tilfælde, der tyder på interaktion mellem benazepril og cyclosporin, er relevante tilfælde beskrevet i litteraturen. Da denne interaktion kan være særlig vigtig for den kliniske behandling af visse patientpopulationer, fandt PRAC, at produktinformationen bør opdateres, så den afspejler interaktionen.

Produktinformationen for heparin indeholder en advarsel vedrørende risikoen for hyperkaliæmi ved samtidig brug af kaliumbesparende lægemidler, og en sådan interaktion er også angivet for nogle ACE-hæmmere. En række publikationer antyder, at denne interaktion er en klasseeffekt. Da eksponeringen for begge stoffer er omfattende, og samtidig brug af benazepril og heparin forekommer hyppigt hos indlagte patienter, vurderede PRAC, at produktinformationen bør opdateres, så den afspejler denne interaktion.

En række ACE-hæmmere indeholder advarsler vedrørende en risiko for en forværring af nyrefunktion og blodtryk samt for hyperkaliæmi ved samtidig brug af non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er), især for visse højrisikogrupper (ældre og volumendepleterede patienter). Interaktionen er velbeskrevet i litteraturen, og da NSAID'er anvendes i stort omfang og er let tilgængelige gennem håndkøb, vurderede PRAC, at det er nødvendigt at opdatere produktinformationen med oplysninger om interaktionen.

Advarsler vedrørende den øgede risiko for angioødem ved samtidig brug af ACE-hæmmere blev indført i produktinformationen for everolimus, sirolimus og temsirolimus (hæmmere af mammalt mål for rapamycin (mTOR-hæmmere)); risikoen beskrives som en klasseeffekt. Derudover er denne interaktion med benazepril velbeskrevet i litteraturen. Da denne interaktion er betydelig hos visse patientpopulationer, fandt PRAC det nødvendigt at opdatere produktinformationen med oplysninger om interaktionen.

Da der er indberettet tilfælde af overdosering, og da der foreligger en række understøttende publikationer om emnet, var PRAC af den opfattelse, at produktinformationen bør opdateres med oplysninger om overdosering.

På baggrund af de foreliggende data om benazepril fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende benazepril.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for benazepril er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder benazepril, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler, der indeholder benazepril, allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.5

Tilføjelse af følgende advarsel vedrørende lægemidler, der inducerer hyperkaliæmi:

Cyclosporin og heparin

Hyperkaliæmi kan forekomme ved samtidig brug af ACE-hæmmere og cyclosporin og ved samtidig brug af ACE-hæmmere og heparin. Monitorering af serum-kalium anbefales.

- Punkt 4.5

Tilføjelse af følgende advarsel vedrørende interaktion med NSAID'er:

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder acetylsalicylsyre, anvendt som antiinflammatorisk middel:

Når ACE-hæmmere administreres samtidigt med NSAID'er, kan den antihypertensive virkning blive svækket. Samtidig brug af ACE-hæmmere og NSAID'er kan medføre en øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder mulighed for akut nyresvigt, og en stigning i serum-kalium, især hos patienter med en i forvejen dårlig nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør hydreres tilstrækkeligt, og det bør overvejes at overvåge nyrefunktionen efter start på samtidig behandling og regelmæssigt herefter.

[Bemærk: Teksten vedrørende en specifik NSAID (f.eks. indomethacin) bør erstattes af ovenstående afsnit for alle NSAID'er]

- Punkt 4.5

Tilføjelse af følgende advarsel vedrørende interaktion med mTOR-hæmmere:

mTOR-hæmmere:

Risikoen for angioødem kan være øget hos patienter, der får samtidig behandling med ACE-hæmmere og mTOR-hæmmere (f.eks. temsirolimus, sirolimus og everolimus).

- Punkt 4.9 Overdosering

Opdatering af oplysningerne om overdosering som følger:

Tegn og symptomer:

Selvom der ikke **kun** er **begrænset** erfaring med overdosering med benazepril, forventes det primære tegn herpå at være betydelig hypotension, **der kan være forbundet med elektrolytforstyrrelser og nyresvigt.**

[...]

Indlægsseddel

- Punkt 2:

Ændring/tilføjelse af oplysninger som følger:

[...]

Det er særligt vigtigt, at du fortæller lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger:

[...]

- **Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, der bruges til lindring af smerter og betændelse (f.eks. ibuprofen og indomethacin)**
- **Aspirin (acetylsalicylsyre), når det bruges til lindring af smerter og betændelse (benazepril kan bruges sammen med aspirin, når aspirin bruges til at forebygge hjerteanfald og slagtilfælde)**
- **Cyclosporin, et immundæmpende lægemiddel, der bruges til at forebygge afstødning af transplantater**
- **Heparin, et blodfortyndende lægemiddel**
- **Lægemidler, der bruges til at forebygge afstødning af transplantater, og lægemidler til behandling af kræft (f.eks. temsirolimus, sirolimus og everolimus).**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2016
Oversættelser af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder den	3. september 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning den)	2. november 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Benazepril wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die zu Hyperkaliämie führende Wechselwirkung zwischen Ciclosporin und Hemmern des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) ist in der Produktinformation von Ciclosporin als Klasseneffekt aufgeführt und beschrieben und ferner in der Produktinformation mehrerer ACE-Hemmer aufgeführt. Obwohl in der Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Fälle ermittelt wurden, die eine Wechselwirkung zwischen Benazepril und Ciclosporin andeuten, sind in der Fachliteratur entsprechende Fälle zu finden. Da diese Wechselwirkung insbesondere für die Behandlung bestimmter Patientenpopulationen wichtig sein kann, war der PRAC der Auffassung, dass die Produktinformation zu aktualisieren ist, um dieser Wechselwirkung Rechnung zu tragen.

Die Produktinformation von Heparin enthält einen Warnhinweis bezüglich des Risikos für Hyperkaliämie bei gleichzeitiger Anwendung mit kaliumsparenden Arzneimitteln; eine derartige Wechselwirkung wird auch bei einigen ACE-Hemmern genannt. Einige Publikationen legen nahe, dass diese Wechselwirkung ein Klasseneffekt ist. Da bei beiden Mitteln eine umfangreiche Exposition stattfindet und die gleichzeitige Anwendung von Benazepril und Heparin bei hospitalisierten Patienten häufig stattfinden kann, sprach sich der PRAC für die Aktualisierung der Produktinformation aus, um dieser Wechselwirkung Rechnung zu tragen.

Einige ACE-Hemmer enthalten Warnhinweise bezüglich des Risikos für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und des Blutdrucks sowie für eine Hyperkaliämie bei der gleichzeitigen Anwendung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), insbesondere bei bestimmten Hochrisikogruppen (bei älteren Patienten und Patienten mit Volumenmangel). Die Wechselwirkung ist in der Fachliteratur ausführlich beschrieben, und da NSAR umfangreich angewendet werden und weit verbreitet rezeptfrei erhältlich sind, war der PRAC der Auffassung, dass die Aktualisierung der Produktinformation hinsichtlich der Wechselwirkung mit NSAR notwendig ist.

Es wurden Warnhinweise bezüglich des erhöhten Risikos für Angioödem bei der gleichzeitigen Anwendung mit ACE-Hemmern in die Produktinformation der Hemmer des „Ziels des Rapamycins im Säugetier“ (mammalian target of rapamycin; mTOR) Everolimus, Sirolimus und Temsirolimus aufgenommen; dies wird als ein Klasseneffekt beschrieben. Darüber hinaus ist diese Wechselwirkung mit Benazepril in der Fachliteratur ausführlich beschrieben. Angesichts der Bedeutung dieser Wechselwirkung für bestimmte Patientenpopulationen war der PRAC der Auffassung, dass die Aktualisierung der Produktinformation notwendig ist, um dieser Wechselwirkung Rechnung zu tragen.

Da über Fälle von Überdosierungen berichtet wurde und in dieser Hinsicht einige stützende Publikationen existieren, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation zu aktualisieren ist, um die Informationen bezüglich Überdosierungen aufzunehmen.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten in Bezug auf Benazepril der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Benazepril enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Benazepril der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Benazepril enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh gelangt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Benazepril 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 Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Es ist folgender Warnhinweis bezüglich Hyperkaliämie induzierender Arzneimittel hinzuzufügen:

Ciclosporin und Heparin

Bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern zusammen mit Ciclosporin und mit Heparin kann Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, den Kaliumspiegel im Serum zu überwachen.

- Abschnitt 4.5

Es ist folgender Warnhinweis bezüglich Wechselwirkungen mit NSAR hinzuzufügen:

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich als Entzündungshemmer verwendete Acetylsalicylsäure:

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika verabreicht werden, kann eine Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, sowie zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum, insbesondere bei Patienten mit bereits vorbestehender schlechter Nierenfunktion. Bei der Anwendung der Kombination ist Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten. Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Überwachung der Nierenfunktion nach der Einleitung der Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen ist in Erwägung zu ziehen.

[Hinweis: der Text bezüglich eines bestimmten NSAR (wie z. B. Indometacin) sollte durch den vorstehenden Absatz bezüglich aller NSAR ersetzt werden]

- Abschnitt 4.5

Es ist folgender Warnhinweis bezüglich Wechselwirkungen mit mTOR-Hemmern hinzuzufügen:

mTOR-Hemmer:

Das Risiko für Angioödem kann bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und mTOR-Hemmer (z. B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus) erhalten, erhöht sein.

- Abschnitt 4.9 Überdosierung

Die Informationen zur Überdosierung sind wie folgt zu aktualisieren:

Anzeichen und Symptome:

Obwohl keine **begrenzte** Erfahrungen mit Überdosierungen bei der Anwendung von Benazepril vorliegen, ist das hauptsächlich zu erwartende Anzeichen starke Hypotonie, **die mit Elektrolytstörungen und Nierenversagen einhergehen kann.**

[...]

Packungsbeilage

- Abschnitt 2:

Die Informationen sind wie folgt umzuformulieren/hinzuzufügen:

[...]

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:

[...]

- **Nichtsteroidale Antirheumatika zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung (z. B. Ibuprofen, Indometacin):**
- **Aspirin (Acetylsalicylsäure), wenn dieses als Schmerzmittel und Entzündungshemmer verwendet wird (Benazepril kann in Kombination mit Aspirin angewendet werden, wenn Aspirin zur Vorbeugung von Herzinfarkten und Schlaganfällen angewendet wird):**
- **Ciclosporin, ein das Immunsystem unterdrückendes Arzneimittel (Immunsuppressivum), das angewendet wird, um die Abstoßung von transplantierten Organen zu verhindern:**
- **Heparin; ein blutverdünnendes Arzneimittel:**
- **Arzneimittel, die zur Verhinderung der Abstoßung von transplantierten Organen sowie zur Behandlung von Krebserkrankungen angewendet werden (z. B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus).**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. September 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. November 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη βεναζεπρίλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της κυκλοσπορίνης και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) που οδηγεί σε υπερκαλιαμία αναφέρεται και περιγράφεται ως χαρακτηριστικό αποτέλεσμα της κατηγορίας στις πληροφορίες προϊόντος της κυκλοσπορίνης και αναφέρεται επίσης στις πληροφορίες προϊόντος διαφόρων αναστολέων ACE. Παρόλο που στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ δεν προσδιορίστηκαν περιστατικά που να υποδηλώνουν αλληλεπίδραση μεταξύ βεναζεπρίλης και κυκλοσπορίνης, αναφέρονται σχετικά περιστατικά στη βιβλιογραφία. Δεδομένου ότι αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για την κλινική διαχείριση ορισμένων πληθυσμών ασθενών, η PRAC έκρινε ότι θα πρέπει να επικαιροποιηθούν οι πληροφορίες του προϊόντος ώστε να αντικατοπτρίζουν αυτή την αλληλεπίδραση.

Στις πληροφορίες προϊόντος της ηπαρίνης περιλαμβάνεται μια προειδοποίηση που αφορά τον κίνδυνο υπερκαλιαμίας κατά την ταυτόχρονη χρήση με καλιοσυντηρητικά φάρμακα, ενώ αυτή η αλληλεπίδραση αναφέρεται επίσης για ορισμένους αναστολείς ACE. Διάφορες δημοσιεύσεις υποδεικνύουν ότι αυτή η αλληλεπίδραση είναι χαρακτηριστικό αποτέλεσμα της κατηγορίας. Δεδομένου ότι η έκθεση και στους δύο παράγοντες είναι εκτεταμένη και ότι η ταυτόχρονη χρήση βεναζεπρίλης και ηπαρίνης ενδέχεται να είναι συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς, η PRAC τάχθηκε υπέρ της επικαιροποίησης των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να αντικατοπτρίζεται αυτή η αλληλεπίδραση.

Διάφοροι αναστολείς ACE περιέχουν προειδοποιήσεις που αφορούν τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης, καθώς και τον κίνδυνο εκδήλωσης υπερκαλιαμίας κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ιδιαίτερα για συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με υποογκαιμία). Η αλληλεπίδραση περιγράφεται εκτενώς στη βιβλιογραφία και δεδομένου ότι τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται εκτενώς και είναι διαθέσιμα ευρέως χωρίς συνταγή, η PRAC έκρινε απαραίτητη την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να αναφέρεται η αλληλεπίδραση με τα ΜΣΑΦ.

Προειδοποιήσεις σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ACE εισήχθησαν στις πληροφορίες προϊόντος των αναστολέων του στόχου της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά (mTOR) εβερόλιμους, σιρόλιμους και τεμισιρόλιμους, ενώ ο κίνδυνος αυτός περιγράφεται ως χαρακτηριστικό αποτέλεσμα της κατηγορίας. Επιπλέον, η εν λόγω αλληλεπίδραση με τη βεναζεπρίλη περιγράφεται εκτενώς στη βιβλιογραφία. Δεδομένης της σημασίας αυτής της αλληλεπίδρασης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών, η PRAC έκρινε απαραίτητη την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, ώστε να αντικατοπτρίζεται αυτή η αλληλεπίδραση.

Καθώς έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας και δεδομένου ότι υπάρχουν αρκετές σχετικές υποστηρικτικές δημοσιεύσεις, η PRAC έκρινε ότι θα πρέπει να επικαιροποιηθούν οι πληροφορίες του προϊόντος, ώστε να περιλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη βεναζεπρίλη, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βεναζεπρίλη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

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

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βεναζεπρίλη 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 του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.5

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με τα φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία, ως εξής:

Κυκλοσπορίνη και ηπαρίνη

Κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ACE με κυκλοσπορίνη και με ηπαρίνη, ενδέχεται να προκληθεί υπερκαλιαιμία. Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

- Παράγραφος 4.5

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με την αλληλεπίδραση με τα ΜΣΑΦ, ως εξής:

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου ακετυλοσαλικυλικού οξέος, που χρησιμοποιούνται ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας:

Όταν οι αναστολείς ACE χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενδέχεται να προκληθεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής επίδρασης. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ACE και ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπαρκή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς, ενώ απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχρηνομούμενης θεραπείας, καθώς και περιοδικά στη συνέχεια.

[Σημείωση: το κείμενο που αφορά ένα συγκεκριμένο ΜΣΑΦ (για παράδειγμα την ινδομεθακίνη) θα πρέπει να αντικατασταθεί από την παραπάνω παράγραφο που αφορά όλα τα ΜΣΑΦ]

- Παράγραφος 4.5

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με την αλληλεπίδραση με τους αναστολείς mTOR, ως εξής:

Αναστολείς mTOR:

Ο κίνδυνος εκδήλωσης αγγειοοιδήματος ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ACE και αναστολείς mTOR (π.χ. τεμισιρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους).

- Παράγραφος 4.9 Υπερδοσολογία

Πρέπει να επικαιροποιηθούν οι πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία, ως εξής:

Σημεία και συμπτώματα:

Παρότι δεν υπάρχει **περιορισμένη** εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία με τη βεναζεπρίλη, το κύριο σημείο που αναμένεται είναι η έκδηλη υπόταση, **η οποία μπορεί να συσχετίζεται με ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια.**

[...]

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2:

Θα πρέπει να αναθεωρηθούν / προστεθούν πληροφορίες, ως εξής:

[...]

Πρέπει συγκεκριμένα να ενημερώσετε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε:

[...]

- **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άλγους και τη φλεγμονή (π.χ. ιβουπροφαίνη, ινδομεθακίνη)**
- **Ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) όταν χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του άλγους και τη φλεγμονή (η βεναζεπρίλη μπορεί να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ασπιρίνη, εφόσον η ασπιρίνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη των καρδιακών προσβολών και των εγκεφαλικών επεισοδίων)**
- **Κυκλοσπορίνη, ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση**
- **Ηπαρίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος**
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση και για τον καρκίνο (π.χ. τεμισρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους).**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούλιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	3 Σεπτεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	2 Νοεμβρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

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

La interacción entre ciclosporina y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), que da lugar a la hiperpotasemia, se enumera y se describe como un efecto de clase en la información sobre el producto correspondiente a ciclosporina, y también se menciona en la información sobre el producto de varios inhibidores de la ECA. Aunque no se hayan detectado casos que indiquen una interacción entre benazepril y ciclosporina en la base de datos de seguridad del TAC, en la bibliografía es posible encontrar casos relevantes. Dado que esta interacción puede revestir especial importancia para la gestión clínica de determinadas poblaciones de pacientes, el PRAC consideró que debía actualizarse la información sobre el producto con el fin de que dicha interacción quedase reflejada.

La información sobre el producto correspondiente a la heparina contiene una advertencia relativa al riesgo de hiperpotasemia durante el uso concomitante con fármacos ahorradores de potasio, una interacción que también se indica para algunos inhibidores de la ECA. Varias publicaciones indican que esta interacción es un efecto de clase. Dado que la exposición a ambos agentes es considerable y que el uso concomitante de benazepril y heparina puede resultar frecuente en pacientes hospitalizados, el PRAC se mostró partidario de actualizar la información sobre el producto a fin de que la interacción quedase reflejada.

Son varios los inhibidores de la ECA que contienen advertencias relativas al riesgo de empeoramiento de la función renal y de la tensión arterial, así como de hiperpotasemia, durante el uso concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), especialmente para determinados grupos de alto riesgo (los ancianos y los pacientes con volumen reducido). La interacción aparece bien descrita en la bibliografía y, dado que los AINE son ampliamente utilizados y es posible adquirirlos fácilmente sin receta, el PRAC consideró necesaria la actualización de la información sobre el producto en lo que se refiere a la interacción con los AINE.

Se introdujeron advertencias relativas al mayor riesgo de angioedema durante el uso concomitante con inhibidores de la ECA en la información sobre el producto de los inhibidores de la diana de rapamicina en las células de mamífero (mTOR) everolimus, sirolimus y temsirolimus, y se describen como efecto de clase. Además, esta interacción con el benazepril está bien descrita en la bibliografía. Dada la importancia de esta interacción en determinadas poblaciones de pacientes, el PRAC consideró necesaria la actualización de la información sobre el producto a fin de reflejarla.

Dado que se han comunicado casos de sobredosis y que existen varias publicaciones de apoyo a este respecto, el PRAC consideró que la información sobre el producto debía actualizarse con el fin de incluir la información sobre las sobredosis.

Por lo tanto, a la vista de los datos disponibles sobre el benazepril, el PRAC consideró justificado introducir cambios en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen benazepril.

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

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

De acuerdo con las conclusiones científicas alcanzadas para benazepril, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio del(de los) medicamento(s) que contiene(n) benazepril es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información sobre el producto.

El CMDh concluye que debe(n) modificarse la(s) autorización(es) de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única del presente IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen benazepril y que están actualmente autorizados en la UE o van 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 el(los) medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información sobre el producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

La advertencia que se añadirá referente a los fármacos que inducen hiperpotasemia es la siguiente:

Ciclosporina y heparina

Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina y con heparina puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda llevar un control de las concentraciones de potasio en suero.

- Sección 4.5

La advertencia referente a la interacción con AINE que se añadirá es la siguiente:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico utilizado como agente antiinflamatorio:

La administración simultánea de inhibidores de la ECA con fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede provocar una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINE puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal, llegando incluso a una posible insuficiencia renal aguda, y provocar un aumento del potasio en suero, especialmente en pacientes con una mala función renal preexistente. La combinación pre deberá administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes estarán adecuadamente hidratados y se considerará la posibilidad de llevar a cabo un control de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, además de un seguimiento periódico posterior.

[Nota: el texto referido a un AINE específico (como la indometacina, por ejemplo) debe sustituirse por el párrafo anterior, que hace referencia a todos los AINE]

- Sección 4.5

La advertencia referente a la interacción con los inhibidores de mTOR que habrá de añadirse es la siguiente:

Inhibidores de mTOR:

El riesgo de angioedema puede aumentar en pacientes que reciban de forma concomitante inhibidores de ECA e inhibidores de mTOR (p. ej., temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Sección 4.9 Sobredosis

La información sobre la sobredosis se actualizará del modo siguiente:

Signos y síntomas

Aunque la experiencia disponible es **limitada** sobre sobredosificación con benazepril, el principal signo que habrá de esperarse es una marcada hipotensión, **que puede estar asociada a desequilibrios electrolíticos e insuficiencia renal.**

[...]

Prospecto

- Sección 2:

La información se revisará/añadirá en los siguientes términos:

[...]

En especial, deberá informar a su médico o farmacéutico si utiliza:

[...]

- **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos utilizados para aliviar el dolor y la inflamación (p. ej. ibuprofeno, indometacina)**
- **Aspirina (ácido acetilsalicílico) cuando se utiliza para el alivio del dolor y la inflamación (puede utilizarse benazepril con aspirina cuando esta se utiliza para prevenir infartos de miocardio e ictus cerebral)**
- **Ciclosporina, medicamento inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos;**
- **Heparina, medicamento anticoagulante;**
- **Medicamentos utilizados para impedir el rechazo de órganos trasplantados y para el cáncer (p. ej., temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Anexo III

Calendario para la aplicación de este dictamen

Calendario para la aplicación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de julio de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	3 de septiembre de 2016
Aplicación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la modificación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	2 de noviembre de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Tsüklosporiini ja angiotensiini konverteeriva ensüümi (ACE) inhibiitorite hüperkaleemiat põhjustavat koostoimet on tsüklosporiini ravimiteabes nimetatud ja kirjeldatud klassitoimena ning see on loetletud ka mitme ACE inhibiitori ravimiteabes. Kuigi müügiloa hoidja ohutusandmebaasist ei leitud ühtegi benasepriili ja tsüklosporiini koostoimele viitavat juhtu, on asjakohased juhtumid leitavad kirjandusallikatest. Kuivõrd nimetatud koostoime võib olla eriti oluline teatud patsiendirühmade kliiniliseks halduseks, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et ravimiteavet tuleb selle koostoime kajastamiseks uuendada.

Hepariini ravimiteave sisaldab hüperkaleemia riski hoiatust kaaliumisäästvate ravimitega samaaegsel kasutamisel ning see koostoime on loetletud ka mõne ACE inhibiitori ravimiteabes. Mitmes publikatsioonis peetakse seda koostoimet klassitoimeks. Et mõlema aine kasutamine on ulatuslik ning benasepriili ja hepariini samaaegne kasutamine võib hospitaliseeritud patsientidel olla sage, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee seda koostoimet kajastava ravimiteabe uuendamise poolt.

Mitme ACE inhibiitori ravimiteave sisaldab hoiatusi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (NSAID) samaaegse kasutamise kohta, eriti teatud kõrge riskiga patsientidel (eakad ja dehüdreeritud patsiendid), seoses neerufunktsiooni halvenemise ja vererõhu, aga ka hüperkaleemia riskiga. Kõnealust koostoimet on kirjanduses hästi kirjeldatud ning arvestades NSAID-ide ulatuslikku kasutamist ja suurt kättesaadavust käsimüügiravimitena, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks uuendada ravimiteavet NSAID-idega koostoimete osas.

Imetajate rapamütsiinisihthvalgu (mTOR) inhibiitorite everoliimuse, siroliimuse ja temsiroliimuse ravimiteabesse lisati hoiatus klassitoimena kirjeldatud angioödeemi riski suurenemise kohta nimetatud toimeainete samaaegsel kasutamisel ACE inhibiitoritega. Lisaks on kirjanduses hästi kirjeldatud seda koostoimet benasepriiliga. Arvestades kõnealuse koostoime tähtsust teatud patsiendirühmades, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks ravimiteabe uuendamist selle koostoime kajastamiseks.

Võttes arvesse teateid üleannustamise juhtudest ja mitme toetava publikatsiooni olemasolu, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et ravimiteavet tuleb uuendada üleannustamise teabe kajastamiseks.

Arvestades olemasolevaid andmeid benasepriili kohta, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee benasepriili sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatuste tegemist õigustatuks.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Benasepriili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et benasepriili sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm 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 benasepriili sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse

tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

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

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

Hüperkaleemiat põhjustavate ravimite kohta tuleb lisada järgmine hoiatus:

Tsüklosporiin ja hepariin

ACE inhibiitorite ja tsüklosporiini või hepariini samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatakse jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

- Lõik 4.5

NSAID-idega koostoimete kohta tuleb lisada järgmine hoiatus:

Põletikuvastase ravimina kasutatavad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAID-id), sealhulgas atsetüülsalitsüülhape:

Samaaegsel kasutamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega võib nõrgeneda ACE inhibiitorite antihüpertensiivne toime. ACE inhibiitorite ja NSAID-ide samaaegne kasutamine võib suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski, sealhulgas põhjustada võimalikku ägedat neerupuudulikkust, ning võib suurendada seerumi kaaliumisisaldust, eriti varasema neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb eriti eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt edaspidi tuleb jälgida neerufunktsiooni.

[Märkus. Teave spetsiifilise NSAID-i (nt indometatsiini) kohta tuleb asendada ülaltoodud lõiguga kõigi NSAID-ide kohta.]

- Lõik 4.5

mTOR-i inhibiitoritega koostoime kohta tuleb lisada järgmine hoiatus:

mTOR-i inhibiitorid:

ACE inhibiitoreid ja mTOR-i inhibiitoreid (nt temsiroliimus, siroliimus, everoliimus) samaaegselt saavatel patsientidel võib olla suurem angioödeemi risk.

- Lõik 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise teavet tuleb uuendada järgmiselt:

Tunnused ja sümptomid

Kuigi benasepriiliga üleannustamise kogemus ~~kogemus puudub~~ **on piiratud**, on peamine eeldatav tunnus hüpotensioon, **millega võivad kaasneda elektrolüütide häired ja neerupuudulikkus.**

[...]

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Teabe parandused/täiendused on järgmised:

[...]

Eriti peate mainima oma arstile või apteekrile, kui kasutate järgmisi ravimeid:

[...]

- **mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt ibuprofeen, indometatsiin) valu ja põletiku leevendamiseks;**
- **aspiriin (atsetüülsalitsüülhape) valu ja põletiku leevendamiseks (kui aspiriini kasutatakse südamelihase infarktide ja insultide ennetamiseks, võib benasepriili koos aspiriiniga kasutada);**
- **siirdatud elundi hülgamisreaktsiooni ennetamiseks kasutatav immunosupressant tsüklosporiin;**
- **trombivastane ravim hepariin;**
- **siirdatud elundi hülgamisreaktsiooni ennetamiseks ja pahaloomuliste kasvujate raviks kasutatavad ravimid (nt temsiroliimus, siroliimus, everoliimus).**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma 2016. aasta juuli koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	3. september 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	2. november 2016

Liite I

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

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt benatsepriilia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Siklosporiinin ja angiotensiiniä muuntavan entsyymin (ACE:n) estäjien välinen yhteisvaikutus, joka aiheuttaa hyperkalemiaa, on lueteltu ja kuvattu luokkavaikutukseksi siklosporiinin valmistetiedoissa. Se on lueteltu myös useiden ACE:n estäjien valmistetiedoissa. Vaikka myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta ei löytynyt tapauksia, joissa näyttäisi olleen kyse benatsepriilin ja siklosporiinin välisestä yhteisvaikutuksesta, kirjallisuudesta niitä kuitenkin löytyy. Koska tämä yhteisvaikutus saattaa olla varsin tärkeä tiettyjen potilasryhmien kliinisen hoidon kannalta, PRAC katsoi, että valmistetietoja on muutettava lisäämällä niihin tähän yhteisvaikutukseen liittyvät tiedot.

Hepariinin valmistetiedoissa on varoitus hyperkalemian riskistä kaliumia säästävien lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä, ja tämä yhteisvaikutus on esitetty myös joidenkin ACE:n estäjien kohdalla. Useat julkaisut viittaavat siihen, että kyseessä on luokkavaikutus. Kun otetaan huomioon, että altistuminen molemmille aineille on laajaa ja että benatsepriilin ja hepariinin samanaikainen käyttö sairaalahoidossa olevilla potilailta voi olla yleistä, PRAC suositteli valmistetietojen päivittämistä lisäämällä niihin tiedot tästä yhteisvaikutuksesta.

Monet ACE:n estäjät sisältävät varoituksia munuaisten toiminnan heikkenemisen ja verenpaineen sekä hyperkalemian riskistä tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) samanaikaisen käytön yhteydessä eritoten tietyissä suuririskisissä potilasryhmissä (iäkkäät potilaat ja ne potilaat, joiden intravaskulaarinen tilavuus on vähentynyt). Yhteisvaikutus on kuvattu kirjallisuudessa hyvin, ja koska tulehduskipulääkkeitä käytetään laajalti ja niitä on yleisesti saatavilla ilman lääkemääräystä, PRAC katsoi, että valmistetietoja pitää päivittää lisäämällä niihin tiedot ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin liittyvästä yhteisvaikutuksesta.

Nisäkkään rapamysiinin kohde (mTOR) -estäjien eli everolimuusin, sirolimuusin ja temsirolimuusin valmistetietoihin lisättiin varoitukset angioedeeman suurentuneesta riskistä ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä, ja se on määritetty luokkavaikutukseksi. Lisäksi yhteisvaikutus benatsepriilin kanssa on kuvattu hyvin kirjallisuudessa. Koska tämä yhteisvaikutus on merkittävä tietyissä potilasryhmissä, PRAC katsoi, että valmistetietoja on päivitettävä lisäämällä niihin tiedot tästä yhteisvaikutuksesta.

Koska yliannostapauksia on ilmoitettu ja koska myös tukevia julkaisuja on tältä osin paljon, PRAC totesi, että valmistetietoja on päivitettävä lisäämällä niihin myös yliannostusta koskevat tiedot.

Niinpä PRAC katsoi benatsepriilistä saatavissa olevien tietojen perusteella, että muutosten tekeminen benatsepriiliä sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on aiheellista.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

CMDh katsoo benatsepriiliä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella, että benatsepriiliä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde pysyy muuttumattomana, kunhan valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen kattamien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty

mitakin benatsepriliä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.5

Varoitus hyperkalemiaa aiheuttavista lääkkeistä on lisättävä seuraavasti:

Siklosporiini ja hepariini

Hyperkalemiaa saattaa ilmetä ACE:n estäjien sekä siklosporiinin ja hepariinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta on suositeltavaa.

- Kohta 4.5

Varoitus tulehduskipulääkkeisiin liittyvästä yhteisvaikutuksesta on lisättävä seuraavasti:

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) ja anti-inflammatorisena aineena käytettävä asetyylisalisyylihappo:

Kun ACE:n estäjiä käytetään yhtä aikaa tulehduskipulääkkeiden kanssa, verenpainetta laskeva vaikutus voi heiketä. ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisesta käytöstä voi seurata lisääntynyt riski sille, että munuaisten toiminta heikkenee, mahdollinen munuaisten akuutti vajaatoiminta mukaan luettuna, ja että seerumin kaliumpitoisuus suurenee etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo heikentynyt. Yhdistelmää on käytettävä varoen eritoten iäkkäillä potilailla. Potilaiden nesteytyksen on oltava riittävää ja huomiota on kiinnitettävä munuaisten toiminnan seuraamiseen samanaikaisen lääkityksen aloittamisen yhteydessä ja säännöllisesti sen jälkeen.

[Huomio: Tiettyä tulehduskipulääkettä (esimerkiksi indometasiinia) koskeva teksti on korvattava edellä esitetyllä tekstillä, joka koskee kaikkia tulehduskipulääkkeitä.]

- Kohta 4.5

Varoitus mTORin estäjiin liittyvästä yhteisvaikutuksesta on lisättävä seuraavasti:

mTORin estäjät

Angioedeeman riski voi suurentua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjiä ja mTORin estäjiä (kuten temsirolimuusia, sirolimuusia tai everolimuusia).

- Kohta 4.9: Yliannostus

Yliannostusta koskevat tiedot on päivitettävä seuraavasti:

Merkit ja oireet:

Vaikka benatsepriilin yliannostuksesta ei ole on vain vähän kokemusta, tärkein odotettavissa oleva merkki on voimakas hypotensio, johon voi liittyä elektrolyyttihäiriöitä ja munuaisten vajaatoimintaa.

[...]

Pakkausseloste

- Kohta 2:

Tietoja on tarkistettava/lisättävä seuraavasti:

[...]

On tärkeää, että kerrot lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät joitakin seuraavista lääkkeistä:

[...]

- Tulehduskipulääkkeet, joita käytetään kivun ja tulehduksen lievittämiseen (esimerkiksi ibuprofeeni, indometasiini)
- Aspiriini (asetyylisalisyylihappo), kun sitä käytetään kivun ja tulehduksen lievittämiseen (benatsepriliä voidaan käyttää asetyyilisalisyylihapon kanssa, jos sitä käytetään sydänkohtausten ja halvausten ehkäisyyn)
- Siklosporiini, immuunivastetta heikentävä lääke, jota käytetään hyljintäreaktion ehkäisyyn elinsiirtojen yhteydessä
- Hepariini, verenohennuslääke
- Lääkkeet, joita käytetään hyljintäreaktioiden ehkäisyyn elinsiirtojen jälkeen ja syövän hoidossa (esimerkiksi temsirolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh: n lausunnon hyväksyminen:	CMDh: n kokous heinäkuussa 2016
Lausunnon liitteiden käänösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3. syyskuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2. marraskuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la 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 le bédazépril, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

L'interaction entre la ciclosporine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) donnant lieu à une hyperkaliémie, est mentionnée et décrite comme étant un effet de classe dans les informations sur le produit de la ciclosporine et est également mentionnée dans les informations sur le produit de plusieurs IECA. Même si aucun cas indiquant une interaction entre le bédazépril et la ciclosporine n'a été identifié dans la base de données de sécurité du TMM, des cas pertinents peuvent être relevés dans la littérature. Étant donné que cette interaction peut s'avérer particulièrement importante pour la prise en charge clinique de certaines populations de patients, le PRAC a estimé que les informations sur le produit doivent être actualisées en vue de signaler cette interaction.

Les informations sur le produit de l'héparine incluent une mise en garde relative au risque d'hyperkaliémie pendant l'utilisation concomitante de médicaments d'épargne potassique et cette interaction est également mentionnée pour certains IECA. Un certain nombre de publications indiquent que cette interaction est un effet de classe. Étant donné que l'exposition aux deux agents est courante et que l'utilisation concomitante de bédazépril et d'héparine peut être fréquente chez les patients hospitalisés, le PRAC a émis un avis favorable pour l'actualisation des informations sur le produit en vue de signaler cette interaction.

Les informations sur le produit d'un certain nombre d'IECA incluent des mises en garde relatives au risque d'altération supplémentaire de la fonction rénale et de la pression sanguine et au risque d'hyperkaliémie pendant l'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en particulier dans certains groupes de patients à haut risque (patients âgés et patients ayant une déplétion volémique). L'interaction est bien décrite dans la littérature et, étant donné que les AINS sont couramment utilisés et largement disponibles en délivrance libre, le PRAC a estimé qu'il est nécessaire d'actualiser les informations sur le produit au sujet de l'interaction avec les AINS.

Des mises en garde relatives au risque accru d'angio-œdème pendant l'utilisation concomitante d'IECA ont été introduites dans les informations sur le produit des inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères) évérolimus, sirolimus et temsirolimus, et cette interaction est décrite comme étant un effet de classe. De plus, cette interaction avec le bédazépril est bien décrite dans la littérature. En raison de l'importance de cette interaction dans certaines populations de patients, le PRAC a estimé qu'il est nécessaire d'actualiser les informations sur le produit en vue de signaler cette interaction.

Étant donné que des cas de surdosage ont été signalés et qu'un certain nombre de publications argumentent dans ce sens, le PRAC a estimé que les informations sur le produit doivent être actualisées en vue d'inclure les informations relatives au surdosage.

Ainsi, au vu des données disponibles sur le bédazépril, le PRAC a estimé qu'il était justifié de modifier les informations sur le produit des médicaments contenant du bédazépril.

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 bédazépril, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le bédazépril demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du bénazépril 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 des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Mise en garde relative aux médicaments induisant une hyperkaliémie, à ajouter de la manière suivante:

Ciclosporine et héparine

Une hyperkaliémie peut survenir pendant l'utilisation concomitante d'un IEC avec la ciclosporine et avec l'héparine. Il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium.

- Rubrique 4.5

Mise en garde relative à l'interaction avec les AINS, à ajouter de la manière suivante:

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique utilisé en tant qu'agent anti-inflammatoire:

En cas d'administration simultanée d'un IEC et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, une diminution de l'effet antihypertenseur peut survenir. L'utilisation concomitante d'un IEC et d'un AINS peut induire un risque accru d'altération supplémentaire de la fonction rénale, y compris de survenue éventuelle d'une insuffisance rénale aiguë, et un risque accru d'augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients ayant une altération préalable de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant, puis d'une manière périodique.

[Remarque: le texte relatif à un AINS spécifique (tel que l'indométhacine par exemple) doit être remplacé par le paragraphe ci-dessus, commun pour tous les AINS]

- Rubrique 4.5

Mise en garde relative à l'interaction avec les inhibiteurs de mTOR, à ajouter de la manière suivante:

Inhibiteurs de mTOR:

Le risque d'angio-œdème peut augmenter chez les patients recevant un traitement concomitant par IEC et inhibiteurs de mTOR (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus).

- Rubrique 4.9 Surdosage

Informations relatives au surdosage, à actualiser de la manière suivante:

Signes et symptômes:

Même s'il n'existe ~~aucune~~ **une** expérience **limitée** concernant le surdosage de bénazépril, le principal signe auquel on doit s'attendre est une hypotension marquée, **qui peut être associée à des troubles électrolytiques et à une insuffisance rénale.**

[...]

Notice

- Rubrique 2:

Les informations doivent être révisées/ajoutées de la manière suivante:

[...]

En particulier, vous devez avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez les médicaments suivants:

[...]

- **Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisés pour soulager la douleur et l'inflammation (p. ex. ibuprofène, indométhacine)**
- **Aspirine (acide acétylsalicylique) lorsqu'on l'utilise pour soulager la douleur et l'inflammation (le bénazépril peut être utilisé avec l'aspirine lorsqu'on l'utilise pour prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux)**
- **Ciclosporine, un médicament immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet d'un organe transplanté;**
- **Héparine, un médicament utilisé pour fluidifier le sang;**
- **Médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'un organe transplanté et pour traiter le cancer (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus).**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juillet 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	3 septembre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	2 novembre 2016

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za benazepril, znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcija između ciklosporina i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) koja rezultira hiperkalijemijom navedena je i opisana kao učinak skupine (eng. „class effect“) u informacijama o lijeku za ciklosporin te je također navedena u informacijama o lijeku za nekoliko ACE inhibitora. Iako u bazi podataka o sigurnosti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu pronađeni slučajevi koji bi ukazivali na interakciju između benazeprila i ciklosporina, relevantne je slučajeve moguće pronaći u literaturi. Budući da bi ta interakcija mogla biti osobito važna za kliničko liječenje određenih populacija bolesnika, PRAC je smatrao da je potrebno ažurirati informacije o lijeku kako bi uključivale informaciju o toj interakciji.

Informacije o lijeku za heparin sadrže upozorenje o riziku od hiperkalijemije tijekom istodobne primjene s lijekovima koji štede kalij i ta je interakcija također navedena za neke ACE inhibitore. Brojne publikacije ukazuju na to da ta interakcija predstavlja učinak skupine. S obzirom na široku izloženost obama lijekovima te s obzirom na to da istodobna primjena benazeprila i heparina može biti učestala u hospitaliziranih bolesnika, PRAC se zalagao za ažuriranje informacija o lijeku kako bi one uključivale informacije o toj interakciji.

Brojni ACE inhibitori sadrže upozorenja o riziku od pogoršanja funkcije bubrega i krvnog tlaka te hiperkalijemije tijekom istodobne primjene s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima), osobito za određene skupine visokog rizika (starije osobe i bolesnike u kojih postoji deplecija volumena). Ta je interakcija dobro opisana u literaturi, a s obzirom na to da su NSAIL-ovi u širokoj primjeni i široko dostupni kao lijekovi koji se izdaju bez recepta, PRAC je smatrao da je nužno ažurirati informacije o lijeku s obzirom na interakciju s NSAIL-ovima.

U informacije o lijeku za inhibitore „ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca“ (mTOR-a) everolimus, sirolimus i temsirolimus unesena su upozorenja o povećanom riziku od angioedema tijekom istodobne primjene s ACE inhibitorima te su opisana kao učinak skupine. Osim toga, interakcija s benazeprilom jasno je opisana u literaturi. S obzirom na važnost te interakcije za određene populacije bolesnika, PRAC je smatrao da je nužno ažurirati informacije o lijeku kako bi one uključivale informacije o toj interakciji.

Budući da su prijavljeni slučajevi predoziranja i da postoje brojne publikacije koje to podupiru, PRAC je smatrao da je potrebno ažurirati informacije o lijeku kako bi uključivale informacije o predoziranju.

Stoga, uzimajući u obzir dostupne podatke o benazeprilu, PRAC je smatrao da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže benazepril 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 benazepril, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) benazepril nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

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

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5.

Upozorenje o hiperkalijemiji koju izazivaju lijekovi koje je potrebno dodati kako slijedi:

Ciklosporin i heparin

Moguća je pojava hiperkalijemije tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina i ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje razine kalija u serumu.

- Dio 4.5.

Upozorenje o interakciji s NSAIL-ovima koje je potrebno dodati kako slijedi:

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-ovi), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, koji se primjenjuju kao protuupalni lijekovi:

Kada se ACE inhibitori primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-ova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, te povećane razine kalija u serumu, osobito u bolesnika u kojih je funkcija bubrega prethodno već bila oslabljena. Tu je kombinaciju potrebno oprezno primjenjivati, osobito u starijih osoba. Bolesnike je potrebno odgovarajuće hidratizirati i potrebno je voditi računa o praćenju funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije i potom periodično.

[Napomena: tekst koji se odnosi na određeni NSAIL (npr. indometacin) potrebno je zamijeniti prethodno navedenim odlomkom koji se odnosi na sve NSAIL-ove]

- Dio 4.5.

Upozorenje o interakciji s inhibitorima mTOR-a koje je potrebno dodati kako slijedi:

Inhibitori mTOR-a:

Bolesnici koji istodobno primaju ACE inhibitore i inhibitore mTOR-a (npr. temsirolimus, sirolimus ili everolimus) mogu biti pod povećanim rizikom od angioedema.

- Dio 4.9. – Predoziranje

Informacije o predoziranju koje je potrebno izmijeniti kako slijedi:

Znakovi i simptomi:

Iako ne postoje **ograničeni** podaci o predoziranju pri primjeni benazeprila, glavni znak koji se može očekivati jest značajna hipotenzija **koja može biti povezana s poremećajima elektrolita i zatajenjem bubrega.**

[...]

Uputa o lijeku

- Dio 2.:

Informacije je potrebno revidirati/dodati kako slijedi:

[...]

Osobito morate obavijestiti liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

[...]

- **nesteroidne protuupalne lijekove koji se koriste za ublažavanje boli i upale (npr. ibuprofen ili indometacin);**
- **aspirin (acetilsalicilatna kiselina) za ublažavanje boli i upale (benazepril se može uzimati s aspirinom kada se aspirin uzima radi sprečavanja srčanog i moždanog udara);**
- **ciklosporin, imunosupresiv koji se koristi za sprečavanje odbacivanja transplantiranih organa;**
- **heparin, lijek za razrjeđivanje krvi;**
- **lijekove koji se koriste za sprečavanje odbacivanja transplantiranih organa i za rak (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u srpnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. rujna 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	2. studenoga 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a benazeprilre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (jelentésekkel) – PSUR(s) – kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A ciklosporin és az angiotenzin konvertáló enzim (ACE)-inhibitorok közötti, hyperkalaemiát eredményező gyógyszerkölcsönhatást felsorolják és osztályhatásként írják le a ciklosporin kísérőirataiban, valamint szerepel számos ACE-inhibitor kísérőirataiban is. Bár a forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatbázisában nem azonosítottak a benazepril és a ciklosporin közötti gyógyszerkölcsönhatásra utaló eseteket, releváns esetek találhatóak a szakirodalomban. Mivel ez a gyógyszerkölcsönhatás különösen fontos lehet bizonyos betegcsoportok klinikai kezelését illetően, a PRAC úgy vélte, hogy frissíteni kell a kísérőiratokat, hogy azok tükrözzék ezt a gyógyszerkölcsönhatást.

A heparin kísérőiratai tartalmazzak egy figyelmeztetést a kálium-megtakarító gyógyszerek egyidejű alkalmazása során fellépő hyperkalaemia kockázatával kapcsolatban, és ilyen gyógyszerkölcsönhatást felsorolnak egyes ACE-inhibitorok esetében is. Néhány közlemény arra utal, hogy ez a gyógyszerkölcsönhatás osztályhatás. Mivel a két hatóanyaggal szembeni expozíció kiterjedt, továbbá a benazepril és a heparin egyidejű alkalmazása gyakori lehet a kórházban ápolott betegeknek, a PRAC a kísérőiratok frissítése mellett foglalt állást a kölcsönhatás feltüntetése céljából.

Számos ACE-inhibitor tartalmaz figyelmeztetést a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) egyidejű alkalmazása során a vesefunkció és a vérnyomás romlásának, valamint a hiperkalémia kockázatával kapcsolatban, különösen egyes magas kockázatú csoportok esetében (idősek és kiszáradt betegek). A kölcsönhatást részletesen tárgyalja a szakirodalom, és mivel az NSAID-oket kiterjedten alkalmazzák és széles körben kaphatók vény nélkül, a PRAC szükségesnek ítélte a kísérőiratok frissítését az NSAID-okkal való kölcsönhatást illetően.

Az ACE-inhibitorok egyidejű alkalmazása során fellépő angiooedema fokozott kockázatára vonatkozó figyelmeztetéseket illesztettek be a *mammalian target of rapamycin* (mTOR) inhibitorok, az everolimusz, a sziriolimusz és a temsirolimusz kísérőirataiba, és azt osztályhatásként írták le. Továbbá a benazeprillel való kölcsönhatás jól leírt a szakirodalomban. Egyes betegcsoportok esetében a fenti gyógyszerkölcsönhatás fontossága miatt a PRAC szükségesnek ítélte a kísérőiratok frissítését a kölcsönhatás feltüntetése céljából.

Mivel túladagolás eseteiről számoltak be, valamint ebben a vonatkozásban számos alátámasztó közlemény jelent meg, a PRAC úgy vélte, hogy frissíteni kell a kísérőiratokat a túladagolásra vonatkozó információk beillesztése céljából.

Ezért a benazepril vonatkozásában rendelkezésre álló adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a benazepril tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A benazepril hatóanyagra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a benazepril hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen gyógyszerbiztonsági jelentésnek (PSUR) hatálya alá tartozó készítmény(ek) forgalomba hozatali engedélyt/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, benazeprilt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, 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

A kísérőiratok vonatkozó bekezdéseinek módosításai (az új szöveg aláhúzva és vastagon szedve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

Hyperkalaemiát kiváltó gyógyszerekre vonatkozó figyelmeztetést kell beilleszteni az alábbiak szerint:

Ciklosporin és heparin

Az ACE-inhibitorok és ciklosporin vagy heparin egyidejű alkalmazása során hyperkalaemia alakulhat ki. A szérumban lévő káliumszint ellenőrzése javasolt.

- 4.5 pont

Az NSAID-ekkel való gyógyszerkölcsonhatásra vonatkozó figyelmeztetést kell beilleszteni az alábbiak szerint:

Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID), beleértve a gyulladáscsökkentőként alkalmazott acetilszalicilsavat:

Az ACE-inhibitorok és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazása esetén előfordulhat az antihipertenzív hatás csökkenése. Az ACE-inhibitorok és az NSAID-ok egyidejű alkalmazása a vesefunkció romlásának fokozott kockázatát eredményezheti, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget, továbbá a szérumban lévő káliumszint emelkedését, különösen a megelőzően gyenge vesefunkciójú betegek esetében. A kombinációt körültekintően kell alkalmazni, különösen időseknél. A betegeket megfelelően kell hidrálni, és meg kell fontolni a vesefunkció ellenőrzését az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve rendszeres időközönként azt követően.

[Megjegyzés: az adott NSAID-ra (például az indometacinra) vonatkozó szöveget a fenti, minden NSAID-ra vonatkozó bekezdésre kell lecserélni]

- 4.5 pont

Az mTOR-inhibitorokkal való gyógyszerkölcsonhatásra vonatkozó figyelmeztetést kell beilleszteni az alábbiak szerint:

mTOR inhibitorok:

Az egyidejűleg ACE-inhibitorokkal és mTOR-inhibitorokkal (például temsirolimusz, szirolimusz, everolimusz) kezelt betegeknél fokozódhat az angiooedema kockázata.

- 4.9 pont Túladagolás

A túladagolásra vonatkozó tájékoztatást az alábbiak szerint kell frissíteni:

Jelek és tünetek:

Bár ~~nincs~~ **korlátozott** a tapasztalat a benazepril túladagolással, a legfőbb jel várhatóan a kifejezett hypotonia, **amely elektrolit zavarokkal és veseelégtelenséggel társulhat.**

[...]

Betegtájékoztató

- 2. pont:

Az információk felülvizsgálata / kiegészítése szükséges az alábbiak szerint:

[...]

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbiakat szedi:

[...]

- **Fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre alkalmazott nem-szteroid gyulladáscsökkentők (például ibuprofén, indometacin);**
- **Acetilszalicilsav, ha fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre alkalmazzák (a benazepril szedhető acetilszalicilsavval együtt, ha az acetilszalicilsavat szívinfarktus és stroke megelőzésére alkalmazzák);**
- **Ciklosporin, az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére szolgáló, immunszuppresszáns gyógyszer;**
- **Heparin, egy vérhígító gyógyszer;**
- **Átültetett szervek kilökődésének megelőzésére és daganatok ellen szedett gyógyszerek (például temsirolimusz, szirolimusz, everolimusz).**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. júliusi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. szeptember 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának határideje a módosítások benyújtására):	2016. november 2.

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per benazepril, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

L'interazione tra ciclosporina e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che provoca ipercaliemia, è elencata e descritta come un effetto di classe nelle informazioni sul medicinale della ciclosporina ed è anche elencata nelle informazioni sul medicinale di molti ACE-inibitori. Sebbene non siano stati identificati casi che suggeriscono un'interazione tra benazepril e ciclosporina nella banca dati sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è possibile reperire dei casi rilevanti in letteratura. Poiché questa interazione può essere particolarmente importante per la gestione clinica di alcune popolazioni di pazienti, il PRAC ha ritenuto che le informazioni sul medicinale debbano essere aggiornate in modo da riportare tale interazione.

Le informazioni sul medicinale dell'eparina contengono un'avvertenza a proposito del rischio di ipercaliemia durante l'utilizzo concomitante di farmaci risparmiatori di potassio e tale interazione è anche elencata per alcuni ACE-inibitori. Un certo numero di pubblicazioni suggerisce che questa interazione sia un effetto di classe. Poiché l'esposizione a entrambi gli agenti è estesa e l'utilizzo concomitante di benazepril ed eparina può essere frequente nei pazienti ospedalizzati, il PRAC era favorevole all'aggiornamento delle informazioni sul medicinale in modo da riportare questa interazione.

Un certo numero di ACE-inibitori contiene avvertenze a proposito del rischio di peggioramento della funzione renale e della pressione sanguigna, nonché dell'ipercaliemia, durante l'utilizzo concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare per certi gruppi ad alto rischio (anziani e pazienti con deplezione di volume). L'interazione è ben descritta in letteratura e poiché i FANS sono largamente utilizzati e ampiamente disponibili come farmaci da banco, il PRAC ha ritenuto necessario l'aggiornamento delle informazioni sul medicinale per quanto riguarda l'interazione con i FANS.

Avvertenze a proposito dell'aumento del rischio di angioedema durante l'utilizzo concomitante di ACE-inibitori sono state introdotte nelle informazioni sul medicinale di everolimus, sirolimus e temsirolimus, inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR), e sono descritte come un effetto di classe. Inoltre, questa interazione con benazepril è ben descritta in letteratura. Data l'importanza di questa interazione in certe popolazioni di pazienti, il PRAC ha ritenuto necessario l'aggiornamento delle informazioni sul medicinale in modo da riportare tale interazione.

Poiché sono stati segnalati casi di sovradosaggio e dato che esiste un certo numero di pubblicazioni a sostegno di ciò, il PRAC ha ritenuto che le informazioni sul medicinale debbano essere aggiornate in modo da includere le informazioni sul sovradosaggio.

Alla luce dei dati disponibili relativi a benazepril, il PRAC ha quindi ritenuto che le variazioni alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti benazepril siano giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su benazepril il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i benazepril sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti benazepril, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

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

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Avvertenza relativa a farmaci induttori di ipercaliemia da inserire nel modo seguente:

Ciclosporina ed eparina

Può presentarsi ipercaliemia durante l'utilizzo concomitante di ACE-inibitori con ciclosporina e con eparina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

- Paragrafo 4.5

Avvertenza relativa all'interazione con FANS da inserire nel modo seguente:

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso acido acetilsalicilico usato come agente antinfiammatorio:

Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'utilizzo concomitante di ACE-inibitori e di FANS può condurre a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, in particolare in pazienti con una precaria funzione renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente nel prosieguo.

[Nota: il testo riguardante un FANS specifico (come ad esempio indometacina) deve essere sostituito dal paragrafo sopra indicato concernente tutti i FANS]

- Paragrafo 4.5

Avvertenza relativa all'interazione con inibitori mTOR da inserire nel modo seguente:

Inibitori mTOR:

Il rischio di angioedema può essere aumentato in pazienti che ricevono concomitanti ACE-inibitori e inibitori di mTOR (ad esempio temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Sezione 4.9 Sovradosaggio

Informazioni sul sovradosaggio da aggiornare nel modo seguente:

Segni e sintomi:

Benché ~~non~~ **vi sia esperienza limitata** del sovradosaggio con benazepril, il principale segno atteso è l'ipotensione marcata, **la quale può essere associata a disturbi elettrolitici e insufficienza renale.**

[...]

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2:

Le informazioni devono essere aggiornate/inserite nel modo seguente:

[...]

In particolare, è necessario che informi il medico o il farmacista se sta utilizzando:

[...]

- **Farmaci antinfiammatori non steroidei utilizzati per alleviare dolore e infiammazione (ad esempio ibuprofene, indometacina)**
- **Aspirina (acido acetilsalicylico) quando utilizzata per alleviare dolore e infiammazione (benazepril può essere usato con l'aspirina quando questa è assunta per prevenire attacchi cardiaci e ictus)**
- **Ciclosporina, un medicinale immunosoppressore utilizzato per prevenire il rigetto da trapianto d'organo;**
- **Eparina, un medicinale usato per fluidificare il sangue;**
- **Medicinali utilizzati per prevenire il rigetto da trapianto d'organo e per il cancro (ad esempio temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 settembre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 novembre 2016

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto benazeprilio periodiškai atnaujinamo (-u) saugumo protokolo (-u) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Ciklosporino ir angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių sąveika, dėl kurios pasireiškia hiperkalemija, ciklosporino informaciniuose dokumentuose nurodyta ir aprašyta kaip vaistų grupės poveikis, taip pat nurodyta kelių AKF inhibitorių informaciniuose dokumentuose. Nors registruotojo vaistų saugumo duomenų bazėje benazeprilio ir ciklosporino sąveikos atvejų nerasta, susijusių atvejų galima rasti literatūroje. Atsižvelgdamas į tai, kad ši sąveika gali būti labai svarbi vykdant tam tikrų pacientų grupių klinikinį gydymą, PRAC manė, kad preparato informacinius dokumentus reikėtų atnaujinti įtraukiant informaciją apie šią sąveiką.

Heparino informaciniuose dokumentuose pateikiamas įspėjimas dėl hiperkalemijos rizikos, vartojant hepariną kartu su kalį tausojančiais preparatais, be to, tokia sąveika taip pat nurodyta kai kurių AKF inhibitorių informaciniuose dokumentuose. Kai kuriuose leidiniuose daroma prielaida, kad ši sąveika yra vaistų grupės poveikis. Turint omenyje, kad abu preparatai vartojami dažnai, o hospitalizuotiems pacientams benazeprilis dažnai gali būti skiriamas kartu su heparinu, PRAC pritarė tam, kad preparato informaciniai dokumentai būtų atnaujinti įtraukiant informaciją apie šią sąveiką.

Daugelio AKF inhibitorių informaciniuose dokumentuose pateikiami įspėjimai dėl rizikos, kad, ypač tam tikrų didelės rizikos grupių pacientams (pagyvenusiems žmonėms ir pacientams, kuriems yra sumažėjęs kraujo tūris), gali pablogėti inkstų funkcija, pakilti kraujospūdis, taip pat, kartu vartojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), gali pasireikšti hiperkalemija. Ši sąveika išsamiai aprašyta literatūroje, todėl, atsižvelgdamas į tai, kad NVNU yra plačiai vartojami ir prieinami be recepto, PRAC manė, kad preparato informacinius dokumentus būtina atnaujinti įtraukiant informaciją apie sąveiką su NVNU.

Įspėjimai dėl padidintos angioedemos rizikos kartu vartojant AKF inhibitorius yra įtraukti į žinduolių rapamicino taikinio (ŽRT) inhibitorių – everolimuzo, sirolimuzo ir temsirolimuzo – informacinius dokumentus ir aprašyti kaip vaistų grupės poveikis. Be to, ši sąveika su benazepriliu išsamiai aprašyta literatūroje. Atsižvelgdamas į šios sąveikos svarbą tam tikrose pacientų grupėse, PRAC manė, kad preparato informacinius dokumentus būtina atnaujinti įtraukiant informaciją apie šią sąveiką.

Kadangi gauta pranešimų apie perdozavimo atvejus, taip pat atsižvelgdamas į tai, kad yra daug šią informaciją pagrindžiančių leidinių, PRAC manė, kad preparato informacinius dokumentus reikėtų atnaujinti įtraukiant informaciją apie perdozavimą.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su benazepriliu, PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benazeprilio, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

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

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-u) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl benazeprilio, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-iu) preparato (-u), kurio (-iu) sudėtyje yra benazeprilio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, jeigu bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-u) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra benazeprilio, arba ateityje ES bus prašoma

registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Reikia įtraukti tokį įspėjimą dėl vaistų, sukeliančių hiperkalemiją:

Ciklosporinas ir heparinas

Hiperkalemija gali pasireikšti kartu su ciklosporinu ir heparinu vartojant AKF inhibitorius. Rekomenduojama stebėti kalio kiekį kraujyje serume.

- 4.5 skyrius

Reikia įtraukti tokį įspėjimą dėl sąveikos su NVNU:

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant acetilsalicilo rūgštį, vartojama kaip vaistas nuo uždegimo

Kai AKF inhibitoriai skiriami kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, gali susilpnėti antihipertenzinis poveikis. Kartu vartojant AKF inhibitorius ir NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos pablogėjimo, taip pat galimo ūmaus inkstų nepakankamumo ir kalio kiekio kraujyje padidėjimo, rizika, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija jau yra sutrikusi. Ši vaistų derinį, ypač pagyvenusiems žmonėms, reikėtų skirti atsargiai. Pacientai turėtų gerti pakankamai vandens, taip pat reikėtų apsvarstyti galimybę, pradėjus gydymą vaistų deriniu, taip pat periodiškai po jo pabaigos, stebėti inkstų funkciją.

[Pastaba. Tekstas apie konkretų NVNU (pvz., indometaciną) turėtų būti pakeistas pirmiau pateikta pastraipa apie visus NVNU].

- 4.5 skyrius

Reikia įtraukti tokį įspėjimą dėl sąveikos su ŽRT inhibitoriais:

ŽRT inhibitoriai

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorius ir ŽRT inhibitorius (pvz., temsirolimuza, sirolimuza, everolimuza), gali būti padidėjusi angioedemos rizika.

- 4.9 skyrius. Perdozavimas

Informaciją apie perdozavimą reikia atnaujinti taip:

Požymiai ir simptomai

Nors benazeprilio perdozavimo patirties nėra ~~nėra~~ **yra nedaug**, pagrindinis požymis, kurio galima tikėtis, yra ryški hipotenzija, **kuria galima susieti su elektrolitų pusiausvyros sutrikimais ir inkstų nepakankamumu.**

[...]

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Reikėtų peržiūrėti ir (arba) įtraukti šią informaciją:

[...]

Savo gydytoją arba vaistininką visų pirma turėtumėte informuoti, jeigu vartojate:

[...]

- **nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, vartojamus skausmui ir uždegimui malšinti (pvz., ibuprofena, indometacina);**
- **aspiriną (acetilsalicilo rūgštį), kai jis vartojamas skausmui ir uždegimui malšinti (benazeprilį galima vartoti kartu su aspirinu, kai aspirinas vartojamas infarktu ir insultų prevencijai);**
- **ciklosporiną – imunosupresinį vaistą, vartojamą organų transplantantų atmetimo prevencijai;**
- **hepariną – vaistą, vartojamą kraujui skystinti;**
- **vaistus, vartojamus organų transplantantų atmetimo prevencijai, ir vaistus nuo vėžio (pvz., temsirolimuza, sirolimuza, everolimuza).**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2016 m. liepos mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. rugsėjo 3 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. lapkričio 2 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Ciklosporīnu un angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru mijiedarbība, kas izraisa hiperkaliēmiju, ciklosporīna zāļu informācijā ir norādīta un aprakstīta kā ciklosporīna zāļu grupas blakusparādība un ir norādīta arī vairāku AKE inhibitoru zāļu informācijā. Lai gan nav konstatēti gadījumi, kas liecinātu par benazeprila un ciklosporīna mijiedarbību reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē, attiecīgie gadījumi ir minēti literatūrā. Ņemot vērā, ka šī mijiedarbība var būt ļoti nozīmīga noteiktu pacientu grupu klīniskajā ārstēšanā, PRAC uzskatīja, ka zāļu informācija ir jāatjaunina, lai atspoguļotu šo mijiedarbību.

Heparīnu saturošu zāļu informācijā ir norādīts brīdinājums par hiperkaliēmijas rašanās risku vienlaicīgas kāliju aizturošu zāļu lietošanas laikā, un šāda mijiedarbība ir iekļauta arī dažu AKE inhibitoru zāļu informācijā. Vairākas publikācijas liecina, ka šī mijiedarbība ir zāļu grupas blakusparādība. Ņemot vērā, ka abu līdzekļu iedarbība ir plaša un vienlaicīga benazeprila un heparīna lietošana hospitalizētiem pacientiem var būt bieža, PRAC atbalstīja zāļu informācijas atjaunināšanu, lai atspoguļotu šo mijiedarbību.

Vairāku AKE inhibitoru zāļu aprakstā ir norādīti brīdinājumi par nieru darbības un asinsspiediena pasliktināšanās risku, kā arī hiperkaliēmijas rašanos vienlaicīgas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanas laikā, jo īpaši konkrētām augsta riska grupām (gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar šķidrums deficītu). Mijiedarbība ir labi aprakstīta literatūrā un, ņemot vērā, ka NPL plaši lieto un tās ir plaši pieejamas bezrecepšu zāles, PRAC uzskatīja par nepieciešamu veikt zāļu informācijā atjauninājumus saistībā ar NPL mijiedarbību.

Brīdinājumi par angioedēmas paaugstināto risku vienlaicīgas AKE inhibitoru lietošanas laikā tika ieviesti *mTOR* (rapamicīna mērķmolekulas zīdītāju — *mammalian target of rapamycin*) inhibitoru everolima, sirolima un temsirolima zāļu informācijā un ir aprakstīti kā zāļu grupas blakusparādības. Turklāt šī mijiedarbība ar benazeprilu ir labi aprakstīta literatūrā. Ņemot vērā šīs mijiedarbības nozīmīgumu konkrētās pacientu grupās, PRAC uzskatīja par nepieciešamu veikt zāļu informācijā atjauninājumus, lai atspoguļotu šo mijiedarbību.

Tā kā ir saņemti ziņojumi par pārdozēšanas gadījumiem un, ņemot vērā, ka šajā sakarā pastāv vairākas publikācijas, kas to apliecina, PRAC uzskatīja, ka zāļu informācija ir jāatjaunina, lai iekļautu informāciju par pārdozēšanu.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par benazeprilu, PRAC uzskatīja, ka benazeprilu saturošu zāļu informācijas izmaiņas ir pamatotas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par benazeprilu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur benazeprilu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur benazeprilu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj lietošanas instrukcijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Pievieno šādu brīdinājumu par zāļu lietošanu, tostarp hiperkaliēmiju:

Ciklosporīns un heparīns

Vienlaicīga AKE inhibitoru lietošana ar ciklosporīnu un heparīnu var izraisīt hiperkaliēmiju. Pacientiem ieteicama kālija līmeņa serumā kontrole.

- 4.5. apakšpunkts

Pievieno šādu brīdinājumu par NPL mijiedarbību:

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp acetilsalicilskābe, ko lieto kā pretiekaisuma līdzekļi:

AKE inhibitoru vienlaicīga lietošana ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem var pavājināt antihipertensīvo iedarbību. AKE inhibitoru vienlaicīga lietošana ar NPL var izraisīt paaugstinātu nieru darbības pasliktināšanās risku, tostarp iespējama akūta nieru mazspēja un kālija paaugstināšanās serumā, jo īpaši pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina pietiekama hidratācija un jāapsver nieru darbības kontrole pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

[Piezīme: teksts attiecībā uz specifisko NPL (piemēram, indometacīnu) ir jāaizstāj ar iepriekš minēto punktu par visiem NPL]

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums par *mTOR* inhibitoru mijiedarbību:

***mTOR* inhibitori:**

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem AKE inhibitorus un *mTOR* inhibitorus (piemēram, temsirolimu, sirolimu un everolimu) var palielināties angioedēmas rašanās risks.

- 4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana

Jāatjauno šāda informācija par pārdozēšanu:

Pazīmes un simptomi

Lai gan pieredze ar benazeprila pārdozēšanu ir ~~ņāv~~ **ierobežota**, galvenā norādāmā pazīme ir hipotensija, **kas var būt saistīta ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem un nieru mazspēju.**

[...]

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Jāpārskata / jāpievieno šāda informācija:

[...]

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat:

[...]

- **nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus sāpju atvieglošanai un iekaisuma mazināšanai (piemēram, ibuprofēnu, indometacīnu);**
- **aspirīnu (acetilsalicilskābi) sāpju atvieglošanai un iekaisuma mazināšanai (benazeprilu var lietot kopā ar aspirīnu gadījumos, ja aspirīnu lieto sirdslēkmes un insulta novēršanai);**
- **ciklosporīnu, kas ir zāles imūnsistēmas nomākšanai, ko lieto orgānu transplantātu atgrūšanas reakciju novēršanai;**
- **heparīnu, kas ir zāles, ko lieto asins sašķidrināšanai;**
- **zāles, ko lieto orgānu transplantātu atgrūšanas reakciju un vēža novēršanai (piemēram, temsirolims sirolims un everolims).**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 3. septembrī
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 2. novembrī

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

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

Fuq il-bażi tar-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' anafilassi u ipersensittività sensittività' eċċessiva, ma tistax tiġi eskluża relazzjoni kawżali bejn mediċini li fihom benzydamine u dawn l-effetti sekondarji. Bħala konsegwenza, ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina "reazzjonijiet anafilattici" u "reazzjonijiet ta' sensittività' eċċessiva " għandhom jiġu inklużi bi frekwenza mhux magħrufa fl-informazzjoni tal-prodott ta' formulazzjonijiet orali ta' prodotti mediċinali li fihom benzydamine taħt is-Sistema ta' Klassifika tal-Organi (SOC, System Organ Class) "Disturbi fis-sistema immuni".

Barra dan, każijiet ta' ingestjoni aċċidentali ta' kwantitajiet kbar ta' benzydamine (iktar minn 300 mg) kienu rrapportati fil-letteratura. Għalhekk, l-informazzjoni dwar ir-reazzjonijiet avversi li jseħħu fil-każ ta' doża żejda ta' benzydamine, l-aktar gastro-intestinali u psikjatriċi, għandhom ikunu implimentati fil-formulazzjonijiet kollha (minbarra l-krema għal użu topiku u l-mustardini mediċinali).

Għalhekk, minħabba d-dejta pprezentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC qies li l-bidliet għall-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom benzydamine, kienu meħtieġa.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal benzydamine, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fih/fihom benzydamine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom benzydamine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti 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
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-informazzjoni dwar il-prodott (test għdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa *ingassat*)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (formulazzjonijiet orali)

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għandhom jiġu miżjuda taħt is-SOC Disturbi fis-sistema immuni bi frekwenza mhux magħrufa:

Reazzjonijiet anafilattiċi

Reazzjonijiet ta' sensittivita' eċċessiva

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (il-formulazzjonijiet kollha, minbarra kremi għall-użu topiku u mustardini mediċinali)

- Sezzjoni 4.9

[...]

Intossikazzjoni hija mistennija biss fil-każ ta' ingestjoni aċċidentali ta' kwantitajiet kbar ta' benzydamine (> 300 mg)

Sintomi assoċjati mal-ingestjoni ta' doża żejda ta' benzydamine huma l-aktar sintomi gastrointestinali u sintomi tas-sistema nervuża ċentrali. Is-sintomi gastrointestinali l-aktar frekwenti huma nawsja, rimettar, uġiġħ addominali u irritazzjoni fl-esofagu. Is-sintomi tas-sistema nervuża ċentrali jinkludu sturdament, allucinazzjonijiet, aġitazzjoni, ansjetà u irritabilità

Fil-każ ta' doża żejda akuta huwa possibbli biss trattament sintomatiku. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-grib u għandja tingħata kura ta' appoġġ. Dawn għandhom jinżammu idratati sew.

Fuljett ta' Tagħrif (formulazzjonijiet orali)

- Taqsima 4. Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza mhux magħrufa

[...]

Reazzjoni allergika (Sensittivita' eċċessiva)

Reazzjoni allergika serja (xokk anafilattiku), li s-sinjali jistgħu jinkludu diffikulta' biex tiehu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew taġħfis fis-sider, u/jew tħossok ħażin/stordut, ħakk sever tal-ġilda jew infafet fuq il-ġilda, nefha tal-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien u /jew il-grizmejn u li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

[...]

Fuljett ta' Tagħrif (il-formulazzjonijiet orali kollha minbarra mustardini mediċinali)

- Taqsima 3: Kif tieħu [Prodott]

[...]

Jekk tuża [Prodott] aktar milli suppost

Jekk tieġu aktar milli jmissek jew jekk aċċidentalment tibra' kwantitajiet kbar tal-mediċina tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih għal parir.

Fuljett ta' Tagħrif (il-formulazzjonijiet vaġinali kollha, minbarra kremi għal użu topiku)

- Taqsima 3: Kif tieġu [Prodott]

[...]

Jekk tuża [Prodott] aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tibra' ftit mill-mediċina tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih għal parir.

Anness III

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

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Lulju 2016
Trazmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	3 ta' Settembru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	2 ta' Novembru 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 veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor benazepril, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De interactie tussen ciclosporine en remmers van het angiotensineconverterende enzym (ACE-remmers) die hyperkaliëmie veroorzaakt, wordt in de productinformatie voor ciclosporine vermeld en beschreven als klasse-effect en wordt ook vermeld in de productinformatie van verschillende ACE-remmers. Hoewel er in de veiligheidsdatabase van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen geen gevallen werden vastgesteld die wijzen op een interactie tussen benazepril en ciclosporine, zijn er wel relevante gevallen te vinden in de literatuur. Aangezien deze interactie vooral belangrijk kan zijn voor de klinische behandeling van bepaalde patiëntenpopulaties, is het PRAC van oordeel dat de productinformatie moet worden bijgewerkt om dit weer te geven.

De productinformatie van heparine bevat een waarschuwing met betrekking tot het risico op hyperkaliëmie tijdens gelijktijdig gebruik met kalium-sparende geneesmiddelen en een dergelijke interactie wordt ook vermeld voor sommige ACE-remmers. In een aantal publicaties wordt erop gewezen dat deze interactie een klasse-effect is. Aangezien de blootstelling aan beide middelen aanzienlijk is en gelijktijdig gebruik van benazepril en heparine vaak kan voorkomen bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen, was het PRAC er voorstander van dat de productinformatie wordt bijgewerkt om deze interactie weer te geven.

Een aantal ACE-remmers bevat waarschuwingen met betrekking tot het risico op een verminderde nierfunctie en bloeddrukproblemen alsook hyperkaliëmie tijdens gelijktijdig gebruik met niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), vooral bij bepaalde groepen met een hoog risico (ouderen en patiënten met volumedepletie). De interactie wordt uitgebreid beschreven in de literatuur en aangezien NSAID's veelvuldig worden gebruikt en algemeen verkrijgbaar zijn zonder voorschrift, achtte het PRAC aanpassing van de productinformatie met betrekking tot de interactie met NSAID's noodzakelijk.

In de productinformatie van de remmers van het „zoogdierdoelwit van rapamycine” (mammalian target of rapamycin, kortweg mTOR) everolimus, sirolimus en temsirolimus werden waarschuwingen opgenomen met betrekking tot het verhoogde risico op angio-oedeem tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers en wordt dit beschreven als klasse-effect. Daarnaast wordt deze interactie met benazepril uitgebreid beschreven in de literatuur. Gezien het belang van deze interactie bij bepaalde patiëntenpopulaties, achtte het PRAC aanpassing van de productinformatie noodzakelijk om dit weer te geven.

Aangezien er gevallen van overdosering zijn gemeld en aangezien er in dit verband een aantal ondersteunende publicaties zijn, was het PRAC van oordeel dat de productinformatie moet worden aangevuld met de informatie over overdosering.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens over benazepril, van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die benazepril 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 benazepril is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) benazepril bevat(ten) ongewijzigd blijft 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 andere geneesmiddelen die benazepril 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 productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Waarschuwing met betrekking tot hyperkaliëmie inducerende geneesmiddelen als volgt toe te voegen:

Ciclosporine en heparine

Hyperkaliëmie kan optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine en met heparine. Controle van serumkaliumgehalte wordt aanbevolen.

- Rubriek 4.5

Waarschuwing met betrekking tot interactie met NSAID's als volgt toe te voegen:

Niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) met inbegrip van acetylsalicylzuur gebruikt als ontstekingsremmer:

Wanneer ACE-remmers gelijktijdig met niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen worden toegediend, kan vermindering van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op een verminderde nierfunctie, met inbegrip van acuut nierfalen, en een verhoging van het serumkaliumgehalte, vooral bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van de combinatie, vooral bij ouderen. Patiënten moeten afdoende worden gehydrateerd en controle van de nierfunctie na aanvang van gelijktijdige behandeling en periodiek daarna dient te worden overwogen.

[N.B.: de tekst met betrekking tot een specifieke NSAID (bijvoorbeeld indometacine) moet worden vervangen door de bovenstaande alinea over alle NSAID's]

- Rubriek 4.5

Waarschuwing met betrekking tot interactie met mTOR-remmers als volgt toe te voegen:

mTOR-remmers:

Het risico op angio-oedeem kan worden verhoogd bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers en mTOR-remmers (bijvoorbeeld temsirolimus, sirolimus, everolimus) krijgen toegediend.

- Rubriek 4.9 Overdosering

Informatie over overdosering als volgt bij te werken:

Tekenen en symptomen

Hoewel er ~~geen~~ **beperkte** ervaring is opgedaan met overdosering met benazepril, is het voornaamste te verwachten teken gemarkeerde hypotensie, **die in verband kan worden gebracht met een verstoring van de elektrolytenhuishouding en nierfalen.**

[...]

Bijsluiter

- Rubriek 2:

Informatie moet als volgt worden herzien / toegevoegd:

[...]

Vertel het uw arts of apotheker vooral als u een van deze middelen gebruikt:

[...]

- **Niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen gebruikt voor pijnverlichting en bij ontsteking (bijvoorbeeld ibuprofen, indometacine)**
- **Aspirine (acetylsalicylzuur) wanneer gebruikt voor pijnverlichting en bij ontsteking (benazepril kan samen met aspirine worden gebruikt wanneer aspirine wordt gebruikt ter voorkoming van hartaanvallen en beroertes)**
- **Ciclosporine, een immunosuppressivum gebruikt ter voorkoming van afstoting van getransplanteerde organen;**
- **Heparine, een geneesmiddel om het bloed te verdunnen;**
- **Geneesmiddelen gebruikt ter voorkoming van afstoting van getransplanteerde organen en bij kanker (bijvoorbeeld temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juli 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 september 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 november 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących benazeprylu, wnioski naukowe są następujące:

Interakcje między cyklosporyną a inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) powodujące wystąpienie hiperkalemii wymieniono i opisano jako działania typowe dla leków należących do danej klasy terapeutycznej w drukach informacyjnych dotyczących cyklosporyny, a także w drukach informacyjnych dotyczących kilku inhibitorów ACE. Chociaż w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono żadnych przypadków wskazujących na istnienie interakcji między benazeprylem a cyklosporyną, w piśmiennictwie można znaleźć odpowiednie przypadki. Ze względu na to, że interakcja ta może być szczególnie istotna dla postępowania klinicznego w określonych populacjach pacjentów, komitet PRAC uznał, że należy zaktualizować druki informacyjne z uwzględnieniem tych interakcji.

W drukach informacyjnych dotyczących heparyny znajduje się ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia hiperkalemii podczas stosowania jednocześnie z lekami oszczędzającymi potas. Interakcję tę wymieniono również w przypadku niektórych inhibitorów ACE. W szeregu publikacji wskazuje się, że jest to interakcja typowa dla leków należących do danej klasy terapeutycznej. Ze względu na duży poziom ekspozycji na obydwa produkty i możliwość częstego stosowania benazeprylu jednocześnie z heparyną u hospitalizowanych pacjentów komitet PRAC opowiedział się za aktualizacją druków informacyjnych w celu uwzględnienia tej interakcji.

W dokumentacji wielu inhibitorów ACE znajdują się ostrzeżenia dotyczące ryzyka pogorszenia czynności nerek i ciśnienia krwi, a także wystąpienia hiperkalemii podczas stosowania jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), zwłaszcza w pewnych grupach wysokiego ryzyka (osoby w podeszłym wieku i pacjenci ze zmniejszoną objętością płynów). Interakcja ta została dokładnie opisana w literaturze, a ponieważ NLPZ są szeroko stosowane i powszechnie dostępne bez recepty, komitet PRAC uznał za konieczną aktualizację druków informacyjnych z uwzględnieniem tej interakcji.

Ostrzeżenia o zwiększeniu ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania jednocześnie z inhibitorami ACE włączono do treści druków informacyjnych dotyczących inhibitorów celu rapamycyny w komórkach ssaków (ang. mammalian target of rapamycin, mTOR) – ewerolimusu, syrolimusu i tamsyrolimusu, a ryzyko to określono jako efekt typowy dla leków należących do danej klasy terapeutycznej. Ponadto interakcja z benazeprylem została dokładnie opisana w literaturze. Ze względu na znaczenie tej interakcji w pewnych populacjach pacjentów komitet PRAC uznał za konieczną aktualizację druków informacyjnych w celu uwzględnienia tej interakcji.

Ponieważ zgłaszano przypadki przedawkowania i jest wiele dodatkowych publikacji na ten temat, komitet PRAC uznał, że należy zaktualizować druki informacyjne z uwzględnieniem danych dotyczących przedawkowania.

W związku z tym, wobec dostępnych danych dotyczących benazeprylu, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających benazepryl.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących benazeprylu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających benazepryl pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

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

Aneks II

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

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

Charakterystyka produktu leczniczego

- Punkt 4.5

Dodane zostanie następujące ostrzeżenie dotyczące leków powodujących hiperkaliemię:

Cyklosporyna i heparyna

Podczas stosowania inhibitorów ACE jednocześnie z cyklosporyną i z heparyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

- Punkt 4.5

Dodane zostanie następujące ostrzeżenie dotyczące interakcji z NLPZ:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy stosowany przeciwzapalnie:

W przypadku podawania inhibitorów ACE jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi działanie przeciwnadciśnieniowe może być osłabione. Stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a także do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów ze stwierdzonym wcześniej osłabieniem czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego skojarzenia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia, a następnie okresowo.

[Uwaga: tekst dotyczący określonych NLPZ (na przykład takich jak indometacyna) należy zastąpić przytoczonym wyżej ustępem dotyczącym wszystkich NLPZ]

- Punkt 4.5

Dodane zostanie następujące ostrzeżenie dotyczące interakcji z inhibitorami mTOR:

Inhibitory mTOR:

U pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory ACE i inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, syrolimus, ewerolimus) ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może być zwiększone.

- Punkt 4.9 Przedawkowanie

Należy zaktualizować informacje dotyczące przedawkowania w następujący sposób:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe:

Choć brak danych na temat przedawkowania benazeprylu **dane na temat przedawkowania benazeprylu są ograniczone**, to głównym objawem, jakiego należałoby się spodziewać, jest nasilone niedociśnienie, **które może wystąpić z zaburzeniami elektrolitowymi i niewydolnością nerek**.

[...]

Ulotka dla pacjenta:

- Punkt 2:

Należy skorygować/dodać informacje w następujący sposób:

[...]

Należy zwłaszcza powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje:

[...]

- **Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane w celu złagodzenia dolegliwości bólowych i stanu zapalnego (np. ibuprofen, indometacyna)**
- **Kwas acetylosalicylowy (aspiryna) w celu złagodzenia dolegliwości bólowych i stanu zapalnego (benazepryl może być stosowany razem z aspiryną, jeśli aspiryna podawana jest w ramach profilaktyki zawału serca i udaru mózgu)**
- **Cyklosporynę i lek immunosupresyjny stosowany profilaktycznie w celu uniknięcia odrzucenia przeszczepu**
- **Heparynę, czyli lek stosowany w celu zmniejszenia krzepliwości krwi**
- **Leki stosowane profilaktycznie w celu uniknięcia odrzucenia przeszczepu i w chorobach nowotworowych (np. temsyrolimus, syrolimus, ewerolimus).**

ANEKS III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w lipcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3 września 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 listopada 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da 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 o benazepril, as conclusões científicas são as seguintes:

A interação entre a ciclosporina e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) que resulta em hipercalemia está indicada e descrita como um efeito de classe na informação do medicamento da ciclosporina e também está indicada na informação do medicamento de vários inibidores da ECA. Embora não tenham sido identificados casos sugestivos de uma interação entre o benazepril e a ciclosporina na base de dados de segurança do titular da AIM, podem ser encontrados casos relevantes na literatura. Dado que esta interação pode ser particularmente importante para o tratamento clínico de certas populações de doentes, o PRAC considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada de modo a refletir esta interação.

A informação do medicamento da heparina contém uma advertência relativa ao risco de hipercalemia durante o uso concomitante com medicamentos poupadores de potássio e também se encontra indicada uma interação desse tipo para alguns inibidores da ECA. Várias publicações sugerem que esta interação é um efeito de classe. Dado que a exposição a ambos estes agentes é extensa e que o uso concomitante de benazepril e heparina poderá ser frequente em doentes hospitalizados, o PRAC foi a favor da atualização da informação do medicamento de modo a refletir esta interação.

Vários inibidores da ECA contêm advertências relativas ao risco de agravamento da função renal e da pressão arterial, bem como de hipercalemia, durante o uso concomitante com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), especialmente para certos grupos de alto risco (os idosos e doentes com depleção de volume). A interação encontra-se bem descrita na literatura e, dado que os AINE são extensamente utilizados e estão amplamente disponíveis sem necessidade de receita médica, o PRAC considerou necessária a atualização da informação do medicamento no que respeita à interação com os AINE.

Foram introduzidas e descritas como um efeito de classe na informação do medicamento dos inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) everolímus, sirolímus e temsirolímus advertências relativas ao risco aumentado de angioedema durante o uso concomitante com inibidores da ECA. Além disso, esta interação com o benazepril está bem descrita na literatura. Dada a importância desta interação em certas populações de doentes, o PRAC considerou necessária a atualização da informação do medicamento de modo a refletir esta interação.

Dado que foram notificados casos de sobredosagem e dado que existe um conjunto de publicações de suporte a este respeito, o PRAC considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada para incluir a informação relativa à sobredosagem.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativos ao benazepril, o PRAC considerou serem necessárias alterações à informação do medicamento dos medicamentos que contêm benazepril.

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 ao benazepril, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) benazepril se mantém inalterado 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 que contêm

benazepril estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE 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 da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Deve ser acrescentada a seguinte advertência relativa aos medicamentos que induzem hipercalemia:

Ciclosporina e heparina

Poderá ocorrer hipercalemia durante o uso concomitante de inibidores da ECA com ciclosporina e com heparina. É recomendada a monitorização do potássio sérico.

- Secção 4.5

Deve ser acrescentada a seguinte advertência relativa à interação com AINE:

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo o ácido acetilsalicílico utilizado como um agente anti-inflamatório:

Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, poderá ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante de inibidores da ECA e AINE poderá levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo eventual insuficiência renal aguda, e a um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com função renal já debilitada. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser ponderada a monitorização da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente a partir daí.

[Nota: o texto relativo a AINE específicos (como, por exemplo, a indometacina) deve ser substituído pelo parágrafo supra relativo a todos os AINE]

- Secção 4.5

Deve ser acrescentada a seguinte advertência relativa à interação com inibidores do mTOR:

Inibidores do mTOR:

O risco de angioedema poderá ser aumentado em doentes que recebam concomitantemente inibidores da ECA e inibidores do mTOR (p. ex., temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Secção 4.9 Sobredosagem

A informação relativa à sobredosagem deve ser atualizada do seguinte modo:

Sinais e sintomas:

Apesar de ~~não~~ existir qualquer experiência **limitada** de sobredosagem com o benazepril, o principal sinal a esperar é uma hipotensão acentuada, **que pode estar associada a alterações dos eletrólitos e insuficiência renal.**

[...]

Folheto Informativo

- Secção 2:

Deve ser revista/acrescentada informação do seguinte modo:

[...]

É especialmente importante informar o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar:

[...]

- **Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides utilizados para alívio da dor e inflamação (p. ex., ibuprofeno, indometacina);**
- **Aspirina (ácido acetilsalicílico) quando utilizada para alívio da dor e inflamação (o benazepril poderá ser utilizado com a aspirina quando a aspirina é utilizada para prevenção de ataques cardíacos e de AVC);**
- **Ciclosporina, um medicamento imunossupressor utilizado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados;**
- **Heparina, um medicamento utilizado para tornar o sangue mais líquido;**
- **Medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados e para o cancro (p. ex., temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de setembro de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de novembro 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 Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru benazepril, concluziile științifice sunt următoarele:

Interacțiunea dintre ciclosporină și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) care conduce la hiperpotasemie este menționată și descrisă ca efect de clasă în cadrul informațiilor referitoare la produs pentru ciclosporină, ea fiind de asemenea menționată în cadrul informațiilor referitoare la produs pentru mai mulți inhibitori ECA. Deși în baza de date referitoare la siguranță a deținătorului autorizației de punere pe piață nu au fost identificate cazuri care să sugereze existența unei interacțiuni între benazepril și ciclosporină, în literatura de specialitate pot fi găsite o serie de cazuri relevante în acest sens. Având în vedere faptul că această interacțiune poate să fie deosebit de importantă pentru managementul clinic al anumitor populații de pacienți, PRAC a considerat că informațiile referitoare la produs trebuie să fie actualizate astfel încât să reflecte existența acestei interacțiuni.

Informațiile referitoare la produs pentru heparină conțin o atenționare referitoare la riscul de hiperpotasemie în cursul utilizării concomitente cu diuretice care favorizează retenția de potasiu, iar o interacțiune similară este de asemenea enumerată și pentru unii inhibitori ECA. Mai multe lucrări publicate sugerează faptul că această interacțiune este un efect de clasă. Având în vedere faptul că expunerea la ambii agenți terapeutici este curentă, iar utilizarea concomitentă a benazeprilului și a heparinei ar putea să fie frecventă la pacienții internați în spital, PRAC a fost de acord cu actualizarea informațiilor referitoare la produs astfel încât să reflecte existența acestei interacțiuni.

Un număr de inhibitori ECA conțin atenționări referitoare la riscul de înrăutățire a funcției renale și a valorilor tensiunii arteriale, precum și a hiperpotasemiei în timpul utilizării concomitente cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), în special în cazul anumitor grupuri cu risc înalt (pacienți vârstnici și cei cu depleție de volum). Această interacțiune este bine descrisă în literatura de specialitate, și dat fiind că medicamentele AINS sunt utilizate pe scară largă și sunt disponibile fără prescripție medicală, PRAC a considerat necesară actualizarea informațiilor referitoare la produs în ceea ce privește interacțiunea cu aceste medicamente.

În informațiile referitoare la produs pentru inhibitorii factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) everolimus, sirolimus și temsirolimus au fost introduse atenționări referitoare la riscul crescut de angioedem în timpul utilizării concomitente cu inhibitorii ECA, iar acesta este descris ca un efect de clasă. În plus, această interacțiune cu benazeprilul este bine descrisă în literatura de specialitate. Având în vedere importanța acestei interacțiuni în cadrul anumitor populații de pacienți, PRAC a considerat că este necesară actualizarea informațiilor referitoare la produs pentru a reflecta această interacțiune.

Ca urmare a faptului că au fost raportate cazuri de supradozaj, și avându-se în vedere că există un număr de articole publicate care susțin acest aspect, PRAC a considerat că informațiile referitoare la produs trebuie să fie actualizate astfel încât să includă și informațiile referitoare la supradozaj.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la benazepril, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin benazepril sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru benazepril, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin benazepril rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin benazepril 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 informațiile referitoare la produs
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.5

Trebuie adăugat avertismentul privind hiperpotasemia indusă medicamentos, după cum urmează:

Ciclosporina și heparina

În timpul administrării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporina și cu heparina poate apărea hiperpotasemia. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

- Punctul 4.5

Trebuie adăugată avertizarea referitoare la interacțiunea cu medicamentele AINS, după cum urmează:

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) inclusiv acid acetilsalicilic utilizat ca medicament anti-inflamator:

Atunci când se administrează inhibitori ECA concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene, poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă de inhibitori ECA și AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent și periodic după aceea.

[Notă: textul referitor la un anumit medicament AINS (cum ar fi, de exemplu, indometacina) trebuie să fie înlocuit cu paragraful de mai sus referitor la toate medicamentele AINS]

- Punctul 4.5

Trebuie să fie adăugată avertizarea referitoare la interacțiunea cu inhibitorii mTOR, după cum urmează:

inhibitori mTOR:

Riscul de angioedem poate să fie crescut la pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori ECA și inhibitori mTOR (de exemplu temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Punctul 4.9 Supradozaj

Informațiile referitoare la supradozaj vor fi actualizate după cum urmează:

Semne și simptome:

Deși nu există o experiență **limitată** referitoare la supradozajul cu benazepril, principalul semn care ar fi de așteptat să apară este hipotensiunea arterială marcată, **care poate să fie asociată cu tulburări electrolitice și insuficiență renală.**

[...]

Prospect

- Punctul 2:

Trebuie revizuite/adăugate informații, după cum urmează:

[...]

În special spuneți-i medicului sau farmacistului dacă utilizați:

[...]

- **Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene utilizate pentru ameliorarea durerii și pentru reducerea inflamației (de exemplu ibuprofen, indometacină)**
- **Aspirină (acid acetilsalicilic) atunci când este utilizată pentru ameliorarea durerii și pentru reducerea inflamației (benazeprilul poate fi utilizat împreună cu aspirina atunci când aspirina este utilizată pentru a preveni infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale)**
- **Ciclosporina, un medicament imunosupresor utilizat la prevenirea rejetului de organ în urma transplantului;**
- **Heparina, un medicament utilizat pentru fluidificarea sângelui;**
- **Medicamente utilizate la prevenirea rejetului de organ în urma transplantului și împotriva cancerului (de exemplu temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iulie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 septembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 noiembrie 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 benazepril sú vedecké závery nasledovné:

Interakcia medzi ciklosporínom a inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), ktorá vedie k hyperkaliémii, je v informáciách o lieku pre ciklosporín uvedená a opísaná ako účinok typický pre danú farmakologickú triedu liekov a je tiež uvedená v informáciách o lieku pre niektoré inhibítory ACE. Aj keď v bezpečnostnej databáze držiteľa povolenia na uvedenie na trh neboli uvedené žiadne prípady naznačujúce interakciu medzi benazeprilom a ciklosporínom, v literatúre možno nájsť relevantné prípady. Vzhľadom na to, že táto interakcia môže byť zvlášť dôležitá pre klinický manažment určitých populácií pacientov, výbor PRAC usúdil, že informácie o lieku sa majú aktualizovať tak, aby odzrkadľovali túto interakciu.

Informácie o lieku pre heparín obsahujú upozornenie týkajúce sa rizika hyperkaliémie počas súbežného používania s liekmi šetriacimi draslík a takáto interakcia je tiež uvedená v prípade niektorých inhibítorov ACE. Z niektorých publikácií vyplýva, že táto interakcia je typická pre danú triedu liekov. Vzhľadom na to, že vystavenie obidvom liekom je rozsiahle a súbežné používanie benazeprilu a heparínu môže byť časté u hospitalizovaných pacientov, výbor PRAC odporučil aktualizovať informácie o lieku tak, aby odzrkadľovali túto interakciu.

Informácie o lieku pre niektoré inhibítory ACE obsahujú upozornenie týkajúce sa rizika zhoršenia funkcie obličiek a krvného tlaku, ako aj hyperkaliémie počas súbežného používania spolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID), najmä u určitých skupín s vysokým rizikom (starší pacienti a pacienti s vyčerpaním objemu). Táto interakcia je presne opísaná v literatúre a vzhľadom na to, že lieky NSAID sa bežne používajú a sú voľne dostupné bez lekárskeho predpisu, výbor PRAC považoval za potrebné aktualizovať informácie o lieku, pokiaľ ide o interakciu s liekmi NSAID.

V informáciách o lieku pre inhibítory cieľa rapamycínu u cicavcov (mTOR) everolimus, sirolimus a temsirolimus sú uvedené upozornenia týkajúce sa zvýšeného rizika angioedému počas súbežného používania spolu s inhibítormi ACE a sú opísané ako účinok typický pre danú farmakologickú triedu. Táto interakcia s benazeprilom je dobre opísaná aj v literatúre. Vzhľadom na význam tejto interakcie v určitých populáciách pacientov výbor PRAC považoval za potrebné aktualizovať informácie o lieku tak, aby odzrkadľovali túto interakciu.

Keďže boli hlásené prípady predávkovania a vzhľadom na to, že k dispozícii je niekoľko podporných publikácií v tejto súvislosti, výbor PRAC usúdil, že je potrebné aktualizovať informácie o lieku tak, aby obsahovali informácie o predávkovaní.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa benazeprilu výbor PRAC usúdil, že v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce benazepril 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 benazepril je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) benazepril je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

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

obsahujúce benazepril, 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 liek (registrované lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Má byť pridané toto upozornenie týkajúce sa liekov indukujúcich hyperkaliémiu:

Ciklosporín a heparín

Počas súbežného používania inhibítorov ACE s ciklosporínom a s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovať sérovú hladinu draslíka.

- Časť 4.5

Má byť pridané toto upozornenie týkajúce sa interakcie s liekmi NSAIDS:

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej používané ako protizápalový liek:

Keď sa inhibítory ACE používajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi, môže sa vyskytnúť oslabenie antihypertenzívneho účinku. Súbežné používanie inhibítorov ACE a liekmi NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a zvýšenej sérovej hladiny draslíka, najmä u pacientov s existujúcou nedostatočnou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať obozretne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej terapie a potom v pravidelných intervaloch.

[Poznámka: text týkajúci sa konkrétneho lieku NSAID (ako je napríklad indometacín) má byť nahradený vyššie uvedeným odsekom, ktorý sa týka všetkých liekov NSAID]

- Časť 4.5

Má byť pridané toto upozornenie týkajúce sa interakcie s inhibítormi mTOR:

Inhibítory mTOR:

U pacientov užívajúcich súbežne inhibítory ACE a inhibítory mTOR (napr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) môže byť zvýšené riziko angioedému.

- Časť 4.9 – Predávkovanie

Informácie o predávkovaní majú byť aktualizované takto:

Príznaky a symptómy:

Aj keď ~~nie sú žiadne~~ sú skúsenosti s predávkovaním benazeprilom **obmedzené**, hlavný príznak, ktorý sa očakáva, je výrazná hypotenzia, **ktorá môže súvisieť s poruchami elektrolytov a zlyhaním obličiek.**

[...]

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2:

Majú byť revidované/pridané tieto informácie:

[...]

Je zvlášť potrebné, aby ste informovali lekára alebo lekárnika, ak užívate:

[...]

- **Nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa používajú na zmiernenie bolesti a zápalu (napr. ibuprofen, indometacín)**
- **Aspirín (kyselina acetylsalicylová), keď sa používa na zmiernenie bolesti a zápalu (benazepril sa môže použiť s aspirínom, keď sa aspirín používa na prevenciu srdcového infarktu a mŕtvice)**
- **Ciklosporín, imunosupresívny liek, ktorý sa používa na prevenciu rejekcie transplantovaného orgánu;**
- **Heparín, liek používaný na riedenie krvi;**
- **Lieky, ktoré sa používajú na prevenciu rejekcie transplantovaného orgánu a proti rakovine (napr. temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júli 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3. septembra 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2. novembra 2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

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

Medsebojno delovanje ciklosporina z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), ki privede do hiperkaliemije, je naštetu in opisano kot učinek ciklosporinov v informacijah o zdravilu in je navedeno tudi v informacijah o zdravilu več zaviralcev ACE. Čeprav zbirka varnostnih podatkov imetnika dovoljenja za promet ne vsebuje primerov, ki nakazujejo medsebojno delovanje ciklosporina z benazeprilom, lahko ustrezne primere najdemo v literaturi. Glede na to, da je lahko to medsebojno delovanje posebej pomembno za klinično obravnavo nekaterih skupin bolnikov, je odbor PRAC menil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti skladno s tem medsebojnim delovanjem.

Informacije o zdravilu za heparin vsebujejo opozorilo o tveganju hiperkaliemije pri sočasni uporabi z zdravili, ki varčujejo s kalijem, in to medsebojno delovanje je navedeno tudi pri nekaterih zaviralcih ACE. Številne objave kažejo, da je to medsebojno delovanje učinek skupine zdravil. Glede na to, da je sočasna uporaba benazeprila in heparina pogosta pri hospitaliziranih bolnikih in da je izpostavljenost obema učinkovinama obsežna, je bilo mnenje PRAC v prid posodobitvi informacij o zdravilu skladno s tem medsebojnim delovanjem.

Številni zaviralci ACE vsebujejo opozorila glede tveganja za poslabšanje delovanja ledvic in krvnega tlaka ter hiperkaliemije pri sočasni uporabi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, zlasti za določene skupine bolnikov z velikim tveganjem (starejši bolniki in bolniki s pomanjkanjem volumna). Medsebojno delovanje je dobro opisano v literaturi in glede na to, da se nesteroidna protivnetna zdravila uporabljajo obsežno in so splošno dostopna brez recepta, odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilu posodobiti v zvezi z medsebojnim delovanjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Opozorila glede povečanega tveganja za angioedem med sočasnim zdravljenjem z zaviralci ACE so bila uvedena v informacije o zdravilih za everolimus, sirolimus in temsirolimus, ki so zaviralci tarčo rapamicina pri sesalcih (mTOR- mammalian target of rapamycin). Povečano tveganje za angioedem je opisano kot učinek skupine zdravil. Poleg tega je to medsebojno delovanje z benazeprilom podrobno opisano v literaturi. Glede na pomen tega medsebojnega delovanja v nekaterih populacijah bolnikov, je odbor PRAC menil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti skladno s tem medsebojnim delovanjem.

Ker so poročali o primerih prevelikega odmerjanja in ker obstaja več objav v podporo tem trditvam, je odbor PRAC menil, da je treba informacije o zdravilu posodobiti z informacijami o prevelikem odmerjanju.

Odbor PRAC je zato na podlagi razpoložljivih podatkov o benazeprilu menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo benazepril.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki

vsebujejo benazepril, ali če bodo takšna 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(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.5

Doda se opozorilo glede zdravil, ki sprožijo hiperkaliemijo, v naslednji obliki:

Ciklosporin in heparin

Med sočasno uporabo zaviralcev ACE s ciklosporinom ali heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje ravni kalija v serumu.

- Poglavlje 4.5

Doda se opozorilo glede medsebojnega delovanja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili v naslednji obliki:

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino, ki se uporablja kot protivnetno sredstvo:

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zviša ravni kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z obstoječim slabim delovanjem ledvic. To kombinacijo moramo uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in periodično med zdravljenjem.

[Opomba: besedilo, ki zadeva specifična nesteroidna protivnetna zdravila (kot je npr. indometacin) je treba zamenjati z zgornjim odstavkom v zvezi z vsemi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.]

- Poglavlje 4.5

Doda se opozorilo glede medsebojnega delovanja z zaviralci mTOR v naslednji obliki:

Zaviralci mTOR:

Tveganje angioedema je lahko večje pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce ACE in zaviralce mTOR (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Poglavlje 4.9 Preveliko odmerjanje

Posodobiti je treba informacije o prevelikem odmerjanju v naslednji obliki:

Znaki in simptomi:

Čeprav **je** izkušenj s prevelikim odmerjanjem benazeprila ~~nimalo~~, je glavni znak ki ga pričakujemo, izrazita hipotenzija, **ki je lahko povezana z motnjami elektrolitov in odpovedjo ledvic.**

[...]

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2:

Popraviti / dodati je treba naslednje informacije:

[...]

Še posebej pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če uporabljate:

[...]

- **nesteroidna protivnetna zdravila za lajšanje bolečin in vnetja (npr. ibuprofen, indometacin).**
- **acetilsalicilno kislino, če jo uporabljate za lajšanje bolečin in vnetja (benazepril lahko uporabljate skupaj z acetilsalicilno kislino, če jo uporabljate za preprečevanje srčnih napadov in možganske kapi).**
- **ciklosporin, imunosupresivno zdravilo za preprečevanje zavrnitve presajenega organa.**
- **heparin, zdravilo za redčenje krvi.**
- **zdravila za preprečevanje zavrnitve presajenega organa in zdravljenje raka (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus).**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. september 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. november 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för benazepril dras följande vetenskapliga slutsatser:

Interaktionen mellan ciklosporin och ACE-hämmare (angiotensinkonvertas) med hyperkalemi som följd redovisas och beskrivs som en klasseffekt i produktinformationen till ciklosporin och den redovisas dessutom i produktinformationen till flera ACE-hämmare. Relevanta fall kan påträffas i litteraturen, även om inga fall som tyder på en interaktion mellan benazepril och ciklosporin identifierades i säkerhetsdatabasen tillhörande innehavaren av godkännande för försäljning. Då denna interaktion kan vara särskilt viktig för den kliniska hanteringen av vissa patientpopulationer, ansåg PRAC att produktinformationen bör uppdateras för att återge denna interaktion.

Produktinformationen till heparin innehåller en varning om risken för hyperkalemi under samtidig användning med kaliumsparande läkemedel och denna interaktion redovisas också för vissa ACE-hämmare. Ett antal publikationer föreslår att denna interaktion är en klasseffekt. Då exponeringen för båda medlen är omfattande och samtidig användning av benazepril och heparin kan vara vanlig hos sjukhusintagna patienter, föredrog PRAC att produktinformationen uppdateras för att återge denna interaktion.

Ett antal ACE-hämmare innehåller varningar om risken för försämring av njurfunktionen och blodtrycket samt hyperkalemi under samtidig användning med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), särskilt för vissa högriskgrupper (äldre och patienter med volymförlust). Interaktionen är väl beskriven i litteraturen och eftersom NSAID-medel har omfattande användning och är allmänt tillgängliga som receptfria läkemedel, fann PRAC det nödvändigt att uppdatera produktinformationen avseende interaktionen med NSAID-medel.

Varningar om den ökade risken för angioödem vid samtidig användning med ACE-hämmare infördes i produktinformationen till mTOR-hämmarna (mammalian Target Of Rapamycin) everolimus, sirolimus och temsirolimus och beskrivs som en klasseffekt. Denna interaktion med benazepril är även väl beskriven i litteraturen. Mot bakgrund av denna interaktion i vissa patientpopulationer, fann PRAC det nödvändigt att uppdatera produktinformationen för att återge denna interaktion.

Med tanke på att det har rapporterats fall av överdosering och då stöd för detta ges i flera publikationer, fann PRAC att produktinformationen bör uppdateras för att innefatta information om överdosering.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna för benazepril ansåg PRAC därför att produktinformationen till läkemedel som innehåller benazepril behöver ändras.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för benazepril anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller benazepril 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 benazepril 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 produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

Varning om läkemedel som framkallar hyperkalemi ska läggas till enligt följande:

Ciklosporin och heparin

Hyperkalemi kan uppstå vid samtidig användning av ACE-hämmare med ciklosporin och med heparin. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

- Avsnitt 4.5

Varning om interaktion med NSAID-medel ska läggas till enligt följande:

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) inräknat acetylsalicylsyra som används som antiinflammatoriskt medel:

När ACE-hämmare ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska medel, kan den blodtryckssänkande effekten komma att försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID-medel kan leda till ökad risk för försämring av njurfunktionen, inräknat möjlig akut njursvikt, samt förhöjt serumkalium, särskilt hos patienter med dålig befintlig njurfunktion. Kombinationen ska ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna bör vara adekvat hydrerade och övervakning av njurfunktionen bör övervägas efter inledning av samtidig behandling, och periodvis därefter.

[Obs.: texten för ett särskilt NSAID-medel (t.ex. indometacin) ska ersättas med stycket ovanför som gäller samtliga NSAID-medel]

- Avsnitt 4.5

Varning om interaktion med mTOR-medel ska läggas till enligt följande:

mTOR-hämmare:

Risken för angioödem kan vara förhöjd hos patienter som samtidigt får ACE-hämmare och mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus).

- Avsnitt 4.9 Överdoserering

Information om överdosering ska uppdateras enligt följande:

Tecken och symtom:

Trots att det inte finns **begränsad** erfarenhet av överdosering med benazepril, är det främsta förväntade tecknet uttalad hypotoni, **som kan vara förknippad med elektrolytrubbningar och njursvikt.**

[...]

Bipacksedel

- Avsnitt 2:

Information ska ändras / läggas till enligt följande:

[...]

Du ska särskilt berätta för läkaren eller apotekspersonalen om du använder:

[...]

- icke-steroida antiinflammatoriska medel som används för smärtlindring och inflammation (t.ex. ibuprofen, indometacin),
- aspirin (acetylsalicylsyra) vid användning för smärtlindring och inflammation (benazepril kan användas med aspirin när aspirin används för att förebygga hjärtinfarkt och stroke),
- ciklosporin, ett immunsuppressivt läkemedel som används för att förebygga organavstötning efter transplantation,
- heparin, ett blodförtunnande medel,
- läkemedel som används för att förhindra organavstötning efter transplantation och vid cancer (t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 september 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 november 2016