



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015  
EMA/734289/2015  
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: delapril

Procedure no.: PSUSA/00000946/201501



## **Annex I**

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

## **Scientific conclusions**

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

Based on the review of all cases of from spontaneous reporting and from the scientific literature the MAHs should add the terms "angioedema", "acute renal impairment" and "hyperkalaemia" with unknown frequency to the product information as adverse reactions under the relevant system organ classes.

Therefore, in view of available data regarding angioedema, acute renal impairment and hyperkalaemia the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing delapril, were warranted.

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

## **Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)**

On the basis of the scientific conclusions for delapril the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) delapril is favourable 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 delapril are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

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

**Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics**

Section 4.8

The following adverse reactions should be added:

**SOC "Immune system disorders": "angioedema"**

Frequency "unknown"

**SOC "renal and urinary disorders": "acute renal impairment"**

Frequency "unknown"

**SOC " investigations ": " hyperkalaemia "**

Frequency "unknown"

**Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet**

4. Possible side effects

Not Known

- high level of potassium in the blood (hyperkalaemia)
- swelling of the face, lips, tongue and/or throat with difficulty in swallowing or breathing (angioedema)
- kidney problems: severely decreased urine output (acute renal impairment)

### **Annex III**

#### **Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016

## **Приложение I**

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



## **Научни заключения**

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

Въз основа на прегледа на всички случаи на спонтанни съобщения и от научната литература, ПРУ трябва да добавят термините „ангиоедем“, „остро бъбречно увреждане“ и „хиперкалиемия“ с неизвестна честота към продуктовата информация, като нежелани реакции в съответните системно-органи класове.

Поради това, с оглед на наличните данни относно ангиоедем, остро бъбречно увреждане и хиперкалиемия, PRAC счита, че направените промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи делаприл, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения, направени от PRAC.

## **Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за делаприл, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество делаприл, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

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

## **Приложение II**

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

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

Точка 4.8

Трябва да се добавят следните нежелани лекарствени реакции:

**Системо-органен клас „Нарушения на имунната система“: „ангиоедем“**

Честота: „с неизвестна честота“

**Системо-органен клас „Нарушения на бъбреците и пикочните пътища“: „остро бъбречно увреждане“**

Честота: „с неизвестна честота“

**Системо-органен клас „Изследвания“: „хиперкалиемия“**

Честота: „с неизвестна честота“

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката**

4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота

- **високо ниво на калий в кръвта (хиперкалиемия)**
- **оток на лицето, устните, езика и/или гърлото със затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)**
- **проблеми с бъбреците: силно намаление на количеството отделена урина (остро бъбречно увреждане)**

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

## График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	септември 2015 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	07 ноември 2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	06 януари 2016 г.

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

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

Na základě přezkoumání všech případů spontánního hlášení a vědecké literatury držitelé rozhodnutí o registraci mají do údajů o přípravku doplnit termíny "angioedém", "akutní renální poškození" a "hyperkalemie" s frekvencí není známo a zařadit je jako nežádoucí účinky podle příslušné třídy orgánových systémů.

Na základě dostupných údajů o angioedému, akutním renálním poškozením a hyperkalemii má výbor PRAC za to, že změny údajů o přípravku jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se delaprilu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku delapril je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

**Příloha II**  
**Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky**



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

Bod 4.8

Mají být doplněny následující nežádoucí účinky:

"Poruchy imunitního systému": "**angioedém**"

Četnost " **není známo**"

"Poruchy ledvin a močových cest": "**akutní renální poškození**"

Četnost " **není známo**"

"Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde": "**hyperkalemie**"

Četnost " **není známo**"

## **Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace**

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- **vysoký obsah draslíku v krvi (hyperkalemie)**
- **otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo krku spojený s obtížemi s polykáním nebo dechem (angioedém)**
- **obtíže s ledvinami: výrazně snížené vylučování moči (akutní renální poškození)**

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	7. listopadu 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. ledna 2016

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne  
for markedsføringstilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

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

Baseret på gennemgangen af alle tilfælde fra spontan rapportering og fra den videnskabelige litteratur skal indehaverne af markedsføringstilladelseerne tilføje ordene "angioødem", "akut nedsat nyrefunktion" og "hyperkalæmi" med ikke kendt hyppighed til produktinformationen som bivirkninger under de relevante systemorganklasser.

I betragtning af foreliggende data vedrørende angioødem, akut nyresvigt og hyperkalæmi vurderer PRAC derfor, at ændringerne af produktinformationen for lægemidler, der indeholder delapril, er berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-erne**

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

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

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler**

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet**

Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes:

**SOK "Immunsystemet": "angioødem"**

Hyppighed "ikke kendt"

**SOK "Nyrer og urinsygdomme": "akut nyresvigt"**

Hyppighed "ikke kendt"

**SOK "Undersøgelser": "hyperkalæmi"**

Hyppighed "ikke kendt"

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen**

4. Bivirkninger

Ikke kendt

- højt niveau af kalium i blodet (hyperkalæmi)
- hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller strube med synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær (angioødem)
- nyreproblemer: svært nedsat urinproduktion (akut nyresvigt)

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne aftale**



## Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde (september 2015)
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	7. november 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	6. januar 2016

## **Anhang I**

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

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

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

Auf Grundlage der Bewertung aller Fälle aus spontanen Berichten und aus der wissenschaftlichen Literatur sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Produktinformation die Begriffe „Angioödem“, „akute Niereninsuffizienz“ und „Hyperkaliämie“ mit unbekannter Häufigkeit als Nebenwirkungen unter den relevanten Systemorganklassen hinzufügen.

Daher war der PRAC in Anbetracht der verfügbaren Daten bezüglich Angioödem, akuter Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie der Ansicht, dass Änderungen an der Produktinformation von Delapril enthaltenden Arzneimitteln gerechtfertigt waren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

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

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

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel**

**In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen**

Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind einzufügen:

**Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“: „Angioödem“**

Häufigkeit „nicht bekannt“

**Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“: „akute Niereninsuffizienz“**

Häufigkeit „nicht bekannt“

**Systemorganklasse „Untersuchungen“: „Hyperkaliämie“**

Häufigkeit „nicht bekannt“

**In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt

- **Kaliumwerte im Blut erhöht (Hyperkaliämie)**
- **Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen mit Schluck- oder Atembeschwerden (Angioödem)**
- **Nierenprobleme: stark verringerte Harnmenge (akute Niereninsuffizienz)**

**Anhang III**  
**Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	7. November 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. Januar 2016

## **Παράρτημα Ι**

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



## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) βάση των Περιοδικών Επικαιροποιημένων Εκθέσεων για την Ασφάλεια (PSURs) για τη δελαπρίλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση την αναθεώρηση όλων των περιστατικών, όπως προκύπτουν από αυθόρμητες αναφορές και από την επιστημονική βιβλιογραφία, οι Κάτοχοι των Αδειών Κυκλοφορίας (MAHs) θα πρέπει να προσθέσουν τους όρους «αγγειοίδημα», «οξεία νεφρική ανεπάρκεια» και «υπερκαλιαιμία» μη γνωστής συχνότητας στις πληροφορίες του προϊόντος ως ανεπιθύμητες ενέργειες στις αντίστοιχες κατηγορίες οργανικού συστήματος.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με το αγγειοίδημα, την οξεία νεφρική ανεπάρκεια και την υπερκαλιαιμία, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δελαπρίλη η PRAC έκρινε ότι δικαιολογείται η αλλαγή στις πληροφορίες του προϊόντος..

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δελαπρίλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία δελαπρίλη είναι θετική, υπό τον όρο της αναθεώρησης των πληροφοριών του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας έκθεσης αξιολόγησης PSUR πρέπει να τροποποιηθούν. Διευρύνοντας αυτό και στα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δελαπρίλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

## **Παράρτημα ΙΙ**

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

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

Παράγραφος 4.8

Θα πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Κατηγορίαοργανικού συστήματος** «Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος»:

«**αγγειοοίδημα**»

Συχνότητα «**μη γνωστή**»

**Κατηγορίαοργανικού συστήματος** «Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών»:

«**οξεία νεφρική ανεπάρκεια**»

Συχνότητα «**μη γνωστή**»

**Κατηγορίαοργανικού συστήματος** «Παρακλινικές εξετάσεις»: «**υπερκαλιαιμία**»

Συχνότητα «**μη γνωστή**»

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης**

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές

- **υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υπερκαλιαιμία)**
- **οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή/και το λαιμό, με δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα)**
- **νεφρικά προβλήματα: σοβαρή μείωση της παραγωγής ούρων (οξεία νεφρική ανεπάρκεια)**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

## Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Αποδοχή της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση της CMDh το Σεπτέμβριο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	7 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

## **Anexo I**

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

## **Conclusiones científicas**

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

Basándose en la revisión de todos los casos de notificación espontánea y de publicaciones científicas, los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización (TACs) deben añadir los términos angioedema, alteración renal aguda e hiperpotasemia a la información del producto como reacciones adversas con frecuencia no conocida, bajo el sistema de clasificación de órganos correspondiente.

Por lo tanto, en vista de la información disponible sobre angioedema, alteración renal aguda e hiperpotasemia, el PRAC consideró que las modificaciones a la información del producto de medicamentos que contengan delapril, fueron justificadas.

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

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

De acuerdo con las conclusiones científicas para delapril, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo delapril es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

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

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el medicamento  
autorizado por procedimiento nacional**



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

Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas:

**Sistema de Clasificación de Órganos** «Trastornos del sistema inmunológico»: **«angioedema»**

Frecuencia **«no conocida»**

**Sistema de Clasificación de Órganos** «Trastornos renales y urinarios»: **«alteración renal aguda»**

Frecuencia **«no conocida»**

**Sistema de Clasificación de Órganos** «exploraciones complementarias»: **«hiperpotasemia»**

Frecuencia **«no conocida»**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto**

4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida

- **alta concentración de potasio en la sangre (hiperpotasemia)**
- **hinchazón de la piel, labios, lengua o garganta con dificultad para deglutir o respirar (angioedema)**
- **problemas de riñón: diuresis gravemente disminuida (deterioro agudo de la función renal)**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en septiembre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	07/11/2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	06/01/2016

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet delapriili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Kõikide spontaansete kõrvaltoime teatiste ja teaduskirjanduse põhjal esinenud juhtude läbivaatamise tulemusena peab müügiloa hoidja lisama ravimiteabesse asjakohaste organsüsteemi klasside alla kõrvaltoimetena terminid „angioödeem“, „äge neerukahjustus“ ja „hüperkaleemia“ teadmata esinemissagedusega.

Seega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee angioödeemi, ägeda neerukahjustuse ja hüperkaleemia kohta olemasolevate andmete põhjal vajalikuks teha delapriili sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Delapriili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet delapriil sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

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

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse**

Lõik 4.8

Tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed:

**Organsüsteemi klass „immuunsüsteemi häired“: „angioödeem“**

Sagedus „teadmata“

**Organsüsteemi klass „neerude ja kuseteede häired“: „äge neerukahjustus“**

Sagedus „teadmata“

**Organsüsteemi klass „uuringud“: „hüperkaleemia“**

Sagedus „teadmata“

**Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Teadmata

- vere kõrge kaaliumitase (hüperkaleemia)
- näo, huulte, keele ja/või kõri turse koos neelamis- või hingamisraskusega (angioödeem)
- neeruhäired: uriinikoguse raske vähenemine (äge neerukahjustus)

**III lisa**  
**Seisukoha rakendamise ajakava**



## Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi septembri 2015 koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	7. november 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. jaanuar 2016

## **Liite I**

### **Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset johtopäätökset**

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

Kaikkien spontaanisti ja kirjallisuudessa ilmoitettujen tapausten arvioinnin perusteella myyntiluvanhaltijoiden on lisättävä termit "angioedeema", "akuutti munuaisten vajaatoiminta" ja "hyperkalemia" (esiintymistiheys "tuntematon") valmistetietojen haittavaikutuskohdan asianmukaiseen elinjärjestelmäluokkaan.

Näin ollen, kun otetaan huomioon angioedeemaa, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja hyperkalemiaa koskeva käytettävissä oleva tieto, lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea oli sitä mieltä, että delapriilia koskevien lääkevalmisteiden valmistetietojen muutokset olivat aiheellisia.

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

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Delapriilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että delapriilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

## Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä:

**Elinjärjestelmäluokka "Immuunijärjestelmä": "angioedeema"**

Esiintymistiheys "tuntematon"

**Elinjärjestelmäluokka "munuaiset ja virtsatiet": "akuutti munuaisten vajaatoiminta"**

Esiintymistiheys "tuntematon"

**Elinjärjestelmäluokka "tutkimukset": "hyperkalemia"**

Esiintymistiheys "tuntematon"

## Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon

- veren suuri kaliumpitoisuus (hyperkalemia)
- kasvojen, huulten, kielen ja/tai nielun turpoaminen sekä nielemis- ja hengitysvaikeudet (angioedeema)
- munuaisvaivat: voimakkaasti vähentynyt virtsamäärä (äkillinen munuaisten vajaatoiminta)

**Liite III**  
**Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n syyskuun 2015 kokous
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7. marraskuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6. tammikuuta 2016

## **Annexe I**

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



## **Conclusions scientifiques**

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

D'après la revue de tous les cas ayant fait l'objet de rapports spontanés et de la documentation scientifique, les Titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent ajouter les termes « angio-œdème », « insuffisance rénale aiguë » et « hyperkaliémie » à fréquence indéterminée aux informations relatives au produit en tant qu'effets indésirables sous les classes de systèmes d'organes pertinentes.

Par conséquent, eu égard aux données disponibles relatives à l'angio-œdème, à l'insuffisance rénale aiguë et à l'hyperkaliémie, le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit concernant les médicaments à base de délapril s'imposaient.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

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

## **Annexe II**

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

## **Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit**

Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés :

**CSO «Troubles du système immunitaire» : « angio-œdème »**

Fréquence « indéterminée »

**CSO «Troubles rénaux et des voies urinaires» : « insuffisance rénale aiguë »**

Fréquence « indéterminée »

**CSO « investigations » : « hyperkaliémie »**

Fréquence « indéterminée »

## **Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice**

4. Effets indésirables éventuels

Non connus

- **taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie)**
- **gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, avec difficulté à avaler ou à respirer (angio-œdème)**
- **problèmes rénaux : débit urinaire sévèrement réduit (insuffisance rénale aiguë)**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion du CMDh en septembre 2015
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	7 novembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	6 janvier 2016

## **Dodatak I**

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

## **Znanstveni zaključci**

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

Temeljem pregleda svih slučajeva spontanog prijavljivanja te znanstvene literature nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba u informacije u lijeku dodati pojmove "angioedem", "akutno oštećenje bubrega" i "hiperkalijemija" kao nuspojave s nepoznatom učestalošću u odgovarajuću skupinu klasifikacije organskih sustava.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka o angioedemu, akutnom oštećenju bubrega i hiperkalijemiji, PRAC smatra da su promjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže delapril opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

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

## **Dodatak II**

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



## Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

Dio 4.8

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave:

**Klasifikacija organskih sustava "Poremećaji imunološkog sustava": "angioedem"**

Učestalost "nepoznato"

**Klasifikacija organskih sustava "Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava": "akutno oštećenje bubrega"**

Učestalost "nepoznato"

**Klasifikacija organskih sustava "Pretrage": "hiperkalijemija"**

Učestalost "nepoznato"

## Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

4. Moguće nuspojave

Nepoznato

- visoka razina kalija u krvi (hiperkalijemija)
- oticanje lica, usana, jezika i/ili grla s otežanim gutanjem ili disanjem (angioedem)
- poteškoće s bubrezima: teško smanjenje izlučivanja mokraće (akutno oštećenje bubrega)

### **Dodatak III**

#### **Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. sudenog 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	6. siječnja 2016.

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek  
feltételeinek a módosításának az indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a delaprilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A spontán bejelentésekből és a tudományos irodalomból ismert összes eset áttekintése alapján, a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak – ismeretlen gyakoriságú, a vonatkozó szervrendszer osztályokban feltüntetett, nemkívánatos reakciókként – az „angiooedema”, „akut vesekárosodás” és „hyperkalaemia” kifejezésekkel kell kiegészíteniük a kísérőiratokat.

Ezért az angiooedemáról, akut vesekárosodásról és hyperkalaemiáról rendelkezésre álló adatokat tekintetbe véve, a PRAC úgy vélte, hogy delapril tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak változtatásai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosításának az indoklása**

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

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

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai**

## **Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások**

4.8 pont

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni:

**Szervrendszer** „Immunrendszeri betegségek és tünetek”: **„angiooedema”**

Gyakoriság **„nem ismert”**

**Szervrendszer** „Vese- és húgyúti betegségek és tünetek”: **„akut vesekárosodás”**

Gyakoriság **„nem ismert”**

**Szervrendszer** „Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei”: **„hyperkalaemia”**

Gyakoriság **„nem ismert”**

## **A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások**

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert

- **magas káliumszint a vérben (hiperkalémia)**
- **az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata nyelési és légzési nehézséggel (angioödéma)**
- **veseproblémák: a vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése (akut vesekárosodás)**

### **III. melléklet**

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



## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. szeptemberi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. november 7.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 6.

## **Viðauki I**

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

## **Vísindalegar niðurstöður**

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

Á grundvelli endurskoðunar á öllum tilvikum aukaverkana sem tilkynnt var um og úr vísindaritum ætti markaðsleyfishafi að bæta hugtökunum „ofsabjúgur“, „bráð skerðing á nýrnastarfsemi“ og „blóðkalínhækkun“ við lyfjaupplýsingarnar sem aukaverkunum með óþekkta tíðni undir viðkomandi líffæraflokki.

Þar af leiðandi, í ljósi fyrirliggjandi gagna varðandi ofsabjúg, bráða skerðingu á nýrnastarfsemi og blóðkalínhækkun, telur PRAC að breytingar á upplýsingum lyfja sem innihalda delapríl eigi rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

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

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

## **VIÐAUKI II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

## Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.8

Bæta ætti við eftirfarandi aukaverkunum:

**Flokkun eftir líffærum „Ónæmiskerfi“: „ofsabjúgur“**

Tíðni „ekki þekkt“

**Flokkun eftir líffærum „Nýru og þvagfæri“: „bráð skerðing á nýrnastarfsemi“**

Tíðni „ekki þekkt“

**Flokkun eftir líffærum „Rannsóknarniðurstöður“: „blóðkalínhækkun“**

Tíðni „ekki þekkt“

## Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Ekki þekkt

- mikið magn kalíns í blóði (blóðkalínhækkun)
- þroti í andliti, á vörum, tungu og/eða í koki og erfiðleikar með að kyngja eða anda (ofsabjúgur)
- nýrnvandamál: alvarlega skert þvagmagn (bráð skerðing á nýrnastarfsemi)

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	September 2015, CMDh-fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	7. nóvember 2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	6. janúar 2016

## **Allegato I**

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



## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di sicurezza (PSUR) per delapril, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

A seguito dell'analisi di tutti i casi spontanei e di letteratura medico scientifica, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono aggiungere alle informazioni sul medicinale i termini "angioedema", "danno renale acuto" e "iperkaliemia" con frequenza non nota, come reazioni avverse alla voce pertinente nella classificazione per sistemi e organi.

Pertanto, considerando i dati disponibili relativamente ad angioedema, danno renale acuto e iperkaliemia, il PRAC ha considerato giustificate le modifiche alle informazioni sui medicinali contenenti delapril.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su delapril il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo delapril sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ha concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione del singolo PSUR devono essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti delapril, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE, siano modificate di conseguenza.

## **Allegato II**

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

## **Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto**

Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte:

**Classificazione per sistemi e organi** "Disturbi del sistema immunitario": "**angioedema**"

Frequenza "**non nota**"

**Classificazione per sistemi e organi** "Patologie renali e urinarie": "**danno renale acuto**"

Frequenza "**non nota**"

**Classificazione per sistemi e organi** "Esami diagnostici": "**iperkaliemia**"

Frequenza "**non nota**"

## **Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo**

4. Possibili effetti indesiderati

Non nota

- **Livelli elevati di potassio nel sangue (iperkaliemia)**
- **gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola con difficoltà di deglutizione o respirazione (angioedema)**
- **problemi renali: produzione di urine significativamente ridotta (danno renale acuto)**

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

## Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 novembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 gennaio 2016

**I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

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

Remdamasis visais savanoriškų pranešimų ir mokslinės literatūros atvejais, registruotojas (*MAH*) preparato informaciją turi papildyti, tokiais terminais „angioedema“, „ūminis inkstų sutrikimas“ ir „hiperkalemija“, įtraukiant juos, kaip nepageidaujamas reakcijas, kurių dažnis nežinomas, į tiesiogiai susijusias organų sistemų klases.

Todėl *PRAC*, atsižvelgdamas į visus turimus angiodemos, ūmaus inkstų nepakankamumo ir hiperkalemijos duomenis, nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra delaprilio, informacinius dokumentus.

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

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

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

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

## **II priedas**

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



**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius**

4.8 skyrius

Turi būti įtrauktos šios nepageidaujamos reakcijos:

OSK „Imuninės sistemos sutrikimai“: „**angioedema**“

Dažnis „**nežinomas**“

OSK „Inkstų ir šlapimo sistemos sutrikimai“: „**ūminis inkstų sutrikimas**“

Dažnis „**nežinomas**“

OSK „Tyrimai“: „**hiperkalemija**“

Dažnis „**nežinomas**“

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius**

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas

- **padidėjęs kalio kiekis kraujyje (hiperkalemija)**
- **veido, lūpu, liežuvio ir/arba gerklės patinimas, rijimo ar kvėpavimo sunkumai (angioedema)**
- **inkstų sutrikimai: labai sumažėjęs šlapimo išskyrimas (ūminis inkstų sutrikimas)**

**III priedas**  
**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. rugsėjis, CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. lapkričio 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. sausio 6 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 delaprila periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz spontāno ziņojumu visu gadījumu pārskatīšanu un zinātnisko literatūru, RAĪ, saskaņā ar attiecīgo orgānu sistēmu klasifikāciju, jāiekļauj sekojošie termini nevēlamo blakusparādību aprakstā zāļu informācijā - „angioedēma”, „akūti nieru darbības traucējumi” un „hiperkaliēmija”, kuru biežums nav zināms.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par angioedēmu, akūtiem nieru darbības traucējumiem un hiperkaliēmiju, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā par zālēm, kas satur delaprilu, ir pamatotas.

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

## **Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

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

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

**II pielikums**  
**Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos**

4.8. apakšpunkts

Ir jāiekļauj šādas nevēlamas blakusparādības:

OSK „imūnās sistēmas traucējumi”: „**angioedēma**”

Biežums „**nav zināms**”

OSK „nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi”: „**akūti nieru darbības traucējumi**”

Biežums „**nav zināms**”

OSK „izmeklējumi”: „**hiperkaliēmija**”

Biežums „**nav zināms**”

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos**

4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināms

- **augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija)**
- **sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums ar apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu (angioedēma)**
- **nieru funkcijas traucējumi: ievērojami samazināta urīna izdalīšanās (akūti nieru darbības traucējumi)**

**III pielikums**  
**Šīs nostājas ieviešanas grafiks**



## Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 7. novembris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 6. janvāris

## **Anness I**

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

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

Abbażi ta' analiżi tal-każijiet kollha minn rapporti spontanji u mil-letteratura xjentifika I-MAHs għandhom iżidu t-termini "anġjoedima", "indeboliment akut tal-kliewi" u "iperkalimja" bi frekwenza mhux magħrufa fl-informazzjoni tal-prodott bħala reazzjonijiet avversi taħt il-klassifikazzjoni rilevanti tas-sistemi u tal-organi.

Għalhekk, b'konsiderazzjoni tad-dejta disponibbli dwar anġjoedima, indeboliment akut tal-kliewi u iperkalimja il-PRAC qies li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom delapril, huma ġġustifikati

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

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

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

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom delapril huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti 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-prodotti mediċinali  
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

Sezzjoni 4.8

Għandhom jiġu miżjuda r-reazzjonijiet avversi li ġejjin:

**SOC "Disturbi fis-sistema immuni": "anġjoedima"**

Frekwenza "mhux magħrufa"

**SOC "Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja": "indeboliment akut tal-kliwi"**

Frekwenza "mhux magħrufa"

**SOC "Investigazzjonijiet": "iperkalimja"**

Frekwenza "mhux magħrufa"

**Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif**

4. Effetti sekondarji possibbli

Mhux magħruf

- **Livell għoli ta' potassium fid-dem (iperkalimja)**
- **Nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien u/jew gerżuma b'diffikultà biex tibra' jew biex tieħu n-nifs (anġjoedima)**
- **Problemi fil-kliwi: tnaqqis sever fl-ammont ta' awrina (indeboliment akut tal-kliwi)**

### **Anness III**

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

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

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim: :	7 ta' Novembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Jannar 2016

## **Bijlage I**

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



## **Wetenschappelijke conclusies**

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

Op basis van de controle van alle gevallen van spontane meldingen en van de wetenschappelijke literatuur dienen de vergunninghouders de termen "angio-oedeem", "acute nierfunctiestoornis" en "hyperkaliëmie" met onbekende frequentie toe te voegen aan de productinformatie als bijwerkingen onder de relevante systemen/orgaanklassen.

In het kader van de beschikbare gegevens over angio-oedeem, acute nierfunctiestoornis en hyperkaliëmie achtte het PRAC dat wijzigingen gerechtvaardigd waren in de productinformatie van geneesmiddelen die delapril bevatten.

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

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

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

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

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geregistreerde geneesmiddelen**

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

Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd:

**SOC "Immuunsysteemaandoeningen": "angio-oedeem"**

Frequentie "niet bekend"

**SOC "Nier- en urinewegaandoeningen": "acute nierfunctiestoornis"**

Frequentie "niet bekend"

**SOC "Onderzoeken": "hyperkaliëmie"**

Frequentie "niet bekend"

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluit**

4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend

- hoog kaliumgehalte in het bloed (hyperkaliëmie)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong en/of keel met slik- of ademhalingsproblemen (angio-oedeem)
- nierproblemen: ernstig verminderd urinevolume (acute nierfunctiestoornis)

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) - overeenkomst:	September 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	7 november 2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 januari 2016

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

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

Basert på gjennomgang av alle tilfeller av spontanrapportering og fra den vitenskapelige litteraturen bør innehaverne av markedsføringstillatelsen legge begrepene "angioødem", "akutt nedsatt nyrefunksjon" og "hyperkalemi" med ukjent frekvens til produktinformasjonen som bivirkninger under de aktuelle organsystem.

Derfor, i betraktning av tilgjengelige data om angioødem, akutt nyresvikt og hyperkalemi, anså PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder delapril, som berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

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

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

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler**



**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen**

Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til:

**ORGANKLASSESYSTEM** "Forstyrrelser i immunsystemet": "**angioødem**"

Frekvens "**ikke kjent**"

**ORGANKLASSESYSTEM** "Sykdommer i nyre og urinveier": "**akutt nyresvikt**"

Frekvens "**ikke kjent**"

**ORGANKLASSESYSTEM** "Undersøkelser": "**hyperkalemi**"

Frekvens "**ikke kjent**"

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget**

4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent

- **høyt kaliumnivå i blodet (hyperkalemi)**
- **hevelse i ansiktet, lepper, tunge og/eller svelg med vanskeligheter med å svelge eller puste (angioødem)**
- **nyreproblemer: sterkt redusert urinmengde (akutt nyresvikt)**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	07/11/2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	06/01/2016

## **Aneks I**

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

## **Wnioski naukowe**

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

Po rozważeniu wszystkich przypadków pochodzących ze zgłaszania spontanicznego i z piśmiennictwa naukowego, podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinny dodać w drukach informacyjnych, w odpowiednich klasach układów i narządów następujące działania niepożądane z częstością określoną jako nieznana : „obrzęk naczynioruchowy”, „ostre zaburzenia czynności nerek” i „hiperkaliemia”.

W świetle dostępnych danych, dotyczących obrzęku naczynioruchowego, ostrych zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii, PRAC uznał, że wprowadzenie tych zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających delapryl jest uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

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

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

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

## **Aneks II**

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

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego**

Punkt 4.8

Należy dodać poniższe działania niepożądane:

**Klasyfikacja układów i narządów** „Zaburzenia układu immunologicznego”: **„obrzęk naczynioruchowy”**

**„Częstość nieznana”**

**Klasyfikacja układów i narządów** „Zaburzenia nerek i dróg moczowych”: **„ostre zaburzenie czynności nerek”**

**„Częstość nieznana”**

**Klasyfikacja układów i narządów** „Badania diagnostyczne”: **„hiperkaliemia”**

**„Częstość nieznana”**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta**

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana

- **duże stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia)**
- **obrzęk twarzy, ust, języka i (lub) gardła z trudnościami podczas przełykania lub oddychania (obrzęk naczynioruchowy)**
- **zaburzenia czynności nerek: znaczne zmniejszenie objętości moczu (ostre zaburzenia czynności nerek)**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**



## Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	7 listopada 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 stycznia 2016 r.

## **Anexo I**

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

## Conclusões científicas

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

Com base na revisão de todos os casos de notificação espontânea e presentes na literatura científica, os titulares da AIM devem adicionar os termos "angioedema", "insuficiência renal aguda" e "hipercalemia" de frequência desconhecida à informação do produto, como reações adversas sob as classes de sistemas de órgãos relevantes.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativamente ao angioedema, à insuficiência renal aguda e à hipercalemia, o PRAC considerou que as alterações às informações dos medicamentos que continham delapril se justificavam.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

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

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

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)  
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

## **Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento**

Secção 4.8

Devem adicionar-se as seguintes reações adversas:

**CSO** "Doenças do sistema imunitário": "**angioedema**"

Frequência "**desconhecida**"

**SCO** "Doenças renais e urinárias": "**insuficiência renal aguda**"

Frequência "**desconhecida**"

**CSO** "Exames complementares de diagnóstico": "**hipercalemia**"

Frequência "**desconhecida**"

## **Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo**

4. Efeitos secundários possíveis

Desconhecido

- **nível elevado de potássio no sangue (hipercalemia)**
- **inchaco do rosto, lábios, língua e/ou garganta, com dificuldade em engolir ou em respirar (angioedema)**
- **problemas renais: débito urinário gravemente reduzido (insuficiência renal aguda)**

### **Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em setembro de 2015
Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções dos anexos do acordo:	7 de novembro de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA <sub>IN</sub> pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de janeiro de 2016

## **Anexa I**

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



## **Concluzii științifice**

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

Pe baza revizuirii tuturor cazurilor din raportarea spontană, precum și a lucrărilor științifice, DAPP trebuie să adauge termenii „angioedem”, „insuficiență renală acută” și „hiperkaliemie” la informațiile despre produs, ca reacții adverse cu frecvență necunoscută, clasificate în mod corespunzător pe aparate, sisteme și organe.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind angioedemul, insuficiența renală acută și hiperkaliemia, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin delapril au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

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

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

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

## **Anexa II**

### **Modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele autorizate la nivel național**

**Modificări care vor fi incluse în secțiunile corespunzătoare din Rezumatul caracteristicilor produsului**

Pct. 4.8

Trebuie adăugate următoarele reacții adverse:

ASO „Tulburări ale sistemului imunitar”: **„angioedem”**

Frecvență **„necunoscută”**

ASO „Tulburări renale și ale căilor urinare”: **„insuficiență renală acută”**

Frecvență **„necunoscută”**

ASO „Investigații diagnostice”: **„hiperkaliemie”**

Frecvență **„necunoscută”**

**Modificări care vor fi incluse în secțiunile corespunzătoare din prospect**

4. Reacții adverse posibile

Necunoscute

- **valoare crescută a potasiului în sânge (hiperkaliemie)**
- **umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, însoțită de dificultăți la înghițire sau de respirație (angioedem)**
- **afecțiuni ale rinichilor: scăderea semnificativă a cantității de urină eliminate (insuficiență renală acută)**

### **Anexa III**

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

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	septembrie 2015, ședința CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	7 noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 ianuarie 2016

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

## **Vedecké závery**

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

Na základe vyhodnotenia všetkých prípadov zo spontánnych hlásení a z vedeckej literatúry majú držiteľia rozhodnutí o registrácii pridať do informácií o lieku termíny „angioedém“, „akútna porucha funkcie obličiek“ a „hyperkaliémia“ s neznámou frekvenciou ako nežiaduce reakcie v rámci príslušnej triedy orgánových systémov.

Výbor PRAC preto úsudil, vzhľadom na dostupné údaje o angioedéme, akútnej poruche funkcie obličiek a hyperkaliémii, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich delapril sú opodstatnené.

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

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

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

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce delapril, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky**



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

Časť 4.8

Majú sa pridať tieto nežiaduce reakcie:

**Trieda orgánových systémov** „Poruchy imunitného systému“: „**angioedém**“

Frekvencia „**neznáma**“

**Trieda orgánových systémov** „Poruchy obličiek a močových ciest“: „**akútna porucha funkcie obličiek**“

Frekvencia „**neznáma**“

**Trieda orgánových systémov** „Laboratórne a funkčné vyšetrenia“: „**hyperkaliémia**“

Frekvencia „**neznáma**“

**Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny**

4. Možné vedľajšie účinky

Neznáme

- **vysoká hladina draslíka v krvi (hyperkaliémia)**
- **opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla s ťažkosťami s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém)**
- **problémy s obličkami: výrazne znížená tvorba moču (akútna porucha funkcie obličiek)**

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v septembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. novembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. januára 2016

## **Priloga I**

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

## **Znanstveni zaključki**

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

Na podlagi pregleda vseh primerov spontanega poročanja in iz znanstvene literature, morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom v informacije za zdravilo dodati izraze "angioedem", "akutna ledvična okvara" in "hiperkaliemija" kot neželene učinke z neznano pogostnostjo pod ustrezne organske sisteme.

Odbor PRAC je zato na podlagi razpoložljivih podatkov o angioedemu, akutni ledvični okvari in hiperkaliemiji menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo delapril.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za delapril skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje zdravilno učinkovino delapril, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

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

## **Priloga II**

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

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

Poglavje 4.8

Dodati je treba naslednje neželene učinke:

**Organski sistem** "Bolezni imunskega sistema": "**angioedem**"

Pogostnost "**neznana**"

**Organski sistem** "Bolezni sečil": "**akutna ledvična okvara**"

Pogostnost "**neznana**"

**Organski sistem** "Preiskave": "**hiperkaliemija**"

Pogostnost "**neznana**"

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo**

4. Možni neželeni učinki

Neznana:

- **visoka raven kalija v krvi (hiperkaliemija)**
- **oteklost obraza, ustnic, jezika in/ali žrela s težavami pri požiranju ali dihanju (angioedem)**
- **težave z ledvicami: močno zmanjšano izločanje urina (akutna ledvična okvara)**

### **Priloga III**

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



## Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. januar 2016

## **Bilaga I**

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

## **Vetenskapliga slutsatser**

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

Baserat på granskningen av samtliga fall från spontana rapporter och från den vetenskapliga litteraturen ska innehavarna av godkännandet för försäljning lägga till termerna "angioödem", "akut nedsatt njurfunktion" och "hyperkalemi" med okänd frekvens till produktinformationen som biverkningar under de relevanta organsystemklasserna.

Med tanke på tillgängliga data om angioödem, akut nedsatt njurfunktion och hyperkalemi ansåg PRAC därför att det behövs ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller delapril.

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

## **Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras**

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller delapril 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 tillför de nationellt godkända läkemedlen**

## Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén

Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till:

**Organsystemklass "Immunsystemet": "angioödem"**

Frekvens "ingen känd frekvens"

**Organsystemklass "Njurar och urinvägar": "akut nedsatt njurfunktion"**

Frekvens "ingen känd frekvens"

**Organsystemklass "Undersökningar": "hyperkalemi"**

Frekvens "ingen känd frekvens"

## Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats

- hög nivå av kalium i blodet (hyperkalemi)
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller svalg med svårighet att svälja eller andas (angioödem)
- njurproblem: kraftigt nedsatt urinproduktion (akut nedsatt njurfunktion)

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	September 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter: :	7 november 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 januari 2016