



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2016  
EMA/528822/2016  
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: perindopril

Procedure no.: PSUSA/00002354/201510



## **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 perindopril, the scientific conclusions are as follows:

Further to a cumulative review of the respective concomitant uses of perindopril with racecadotril and mTOR inhibitor, the PRAC concluded that the provided dataset support evidence of interactions which in both cases may lead to angioedema. Whilst acknowledging the low number of case reports in the event of the concomitant use of perindopril with racecadotril, the Committee agreed that amendments to the sections 4.4 and 4.5 of the SmPC are warranted for the mTOR inhibitor/perindopril interaction and to section 4.5 concerning the racecadotril/perindopril interaction. In addition, the PRAC also noted that exacerbation of psoriasis was seen in this cumulative review with the use of perindopril containing medical products and hence is of the view that an amendment of the section 4.8 with this ADR needs to be made with the frequency 'rare'.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing perindopril, 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 perindopril the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing perindopril 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 perindopril 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

A warning should be revised as follows:

- Section 4.4

Hypersensitivity/angioedema

**Concomitant use of mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Patients taking concomitant mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) therapy may be at increased risk for angioedema (e.g. swelling of the airways or tongue, with or without respiratory impairment) (see section 4.5).**

- Section 4.5

Two interactions should be added as follows:

**Racecadotril**

**ACE inhibitors (e.g. perindopril) are known to cause angioedema. This risk may be elevated when used concomitantly with racecadotril (a drug used against acute diarrhea).**

**mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Patients taking concomitant mTOR inhibitors therapy may be at increased risk for angioedema (see section 4.4)**

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Skin and Subcutaneous Tissue Disorders with a frequency rare:

**Psoriasis aggravation**

## Package Leaflet

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking X:

**if you are taking any of the following medicines, the risk of angioedema is increased:**

**- racecadotril (used to treat diarrhea)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus and other drugs belonging to the class of so-called mTor inhibitors (used to avoid rejection of transplanted organs)**

[..]

Other medicines and X

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Treatment with X can be affected by other medicines. Your doctor may need to change your dose and/or to take other precautions. These include:

[..]

**- medicines, which is most often used to treat diarrhea (racecadotril) or avoid rejection of transplanted organs (sirolimus, everolimus, temsirolimus and other drugs belonging to the class of so-called mTor inhibitors). See section "Warnings and precautions"**

[..]

Possible side effects:

Rare (may affect up to 1 of 1000 persons):

**psoriasis worsening**

### **Annex III**

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

## Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	June 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	6 August 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	5 October 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 периндоприл, научните заключения са, както следва:

Предвид кумулативния преглед на съответната съпътстваща употреба на периндоприл с рацекадотрил и с mTOR инхибитор, PRAC счита, че предоставените данни са в подкрепа на очевидните взаимодействия, които и в двата случая могат да причинят ангиоедем. Въпреки потвърждението на малък брой съобщения на случаи на събитието в резултат от съпътстващата употреба на периндоприл с рацекадотрил, комитетът се съгласи, че измененията в точки 4.4 и 4.5 от КХП за взаимодействието mTOR инхибитор/периндоприл и в точка 4.5 за взаимодействието рацекадотрил/периндоприл са основателни. В допълнение PRAC отбеляза, че в този кумулативен преглед се наблюдават случаи на обостряне на псориазис при употребата на продукти, съдържащи периндоприл, и следователно е на мнение, че трябва да се направи изменение в точка 4.8 с тази нежелана лекарствена реакция с честота „редки“.

Поради това с оглед на данните представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти съдържащи периндоприл, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за периндоприл, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащи периндоприл, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи периндоприл, 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), разрешен(и) по национални процедури**

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

#### **Кратка характеристика на продукта**

Предупреждението трябва да се преработи, както следва:

- Точка 4.4

Свърхчувствителност/ангиоедем

**Съпътстваща употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)**

**Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).**

- Точка 4.5

Две взаимодействия трябва да се добавят, както следва:

#### **Рацекадотрил**

**Известно е, че ACE инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да е по-голям при съпътстваща употреба с рацекадотрил (лекарство, използвано при остра диария).**

**mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)**

**Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).**

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с честота „редки“:

**Обостряне на псориазис.**

#### **Листовка**

Предупреждения и предпазни мерки при употреба

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете X:

**Ако приемате някое от следните лекарства, рискът от ангиоедем се повишава:**

- **рацекадотрил (използван за лечение на диария)**
- **сиролимус, еверолимус, темсиролимус и други лекарства, принадлежащи към клас лекарствени продукти, наречени mTOR инхибитори (използвани, за да се избегне отхвърляне на трансплантирани органи)**

[...]

Други лекарства и X

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате някакво друго лекарство.

Лечението с X може да бъде повлияно от други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар на промени дозировката и/или да предприеме други предпазни мерки. Те включват:

[...]

- **лекарства, които най-често се използват за лечение на диария (рацекадотрил) или за да се избегне отхвърляне на трансплантирани органи (сиролимус, еверолимус, темсиролимус и други лекарства, принадлежащи към клас лекарствени продукти, наречени mTOR инхибитори). Виж точка „Предупреждения и предпазни мерки“**

[...]

Възможни нежелани реакции:

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека):

**Влошаване на псориазис.**

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

### График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището от CMDh:	юни 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	6 август 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	5 октомври 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 o bezpečnosti (PSUR) perindoprilu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě kumulativního přehledu hodnotícího souběžné užívání perindoprilu s racekadotrilem a inhibitory mTor dospěl výbor PRAC k závěru, že předložený soubor údajů nasvědčuje interakcím, které v obou případech mohou vést k angioedému. I přes nízký počet případů souběžného užívání perindoprilu s racekadotrilem Komise souhlasí s tím, že úpravy bodů SmPC 4.4 a 4.5 jsou opodstatněné pro interakci inhibitory mTor/perindopril a v bodě 4.5 pro interakci racekadotril/perindopril. Kromě toho výbor PRAC také zaznamenal, že v kumulativním přehledu používání léčivých přípravků s obsahem perindoprilu byly pozorovány případy zhoršení psoriázy, a proto souhlasí s doplněním tohoto nežádoucího účinku do bodu 4.8 s frekvencí „vzácné“.

Proto se s ohledem na předložené údaje v hodnoceném PSUR výbor PRAC usnesl, že změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující perindopril jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se perindoprilu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících perindopril 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 perindoprilu nebo jsou takové 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**

Upozornění mají být revidována takto:

- Bod 4.4

Hypersenzitivita/angioedém

**Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní) (viz bod 4.5).**

- Bod 4.5

Je nutno přidat následující dvě interakce:

**Racekadotril**

**O inhibitech ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).**

**Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4)**

- Bod 4.8

Je nutno přidat následující nežádoucí účinek do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně, a to s frekvencí vzácné:

**Zhoršení psoriázy**

## **Příbalová informace**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku X se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

**jestliže užíváte některé z následujících léků, zvyšuje se riziko angioedému:**

**- racekadotril (používaný k léčbě průjmu)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus a další léky ze skupiny tzv. inhibitorů mTor (používané k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu tělem)**

[..]

Další léčivé přípravky a přípravek X

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léčbu přípravkem X mohou ovlivnit jiné léčivé přípravky. Lékař může změnit Vaši dávku a/nebo zavést jiná opatření. Patří mezi ně:

[..]

**- léky, které se nejčastěji používají k léčbě průjmu (racekadotril) nebo k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu tělem (sirolimus, everolimus, temsirolimus a další léky ze skupiny tzv. inhibitorů mTor). Viz bod „Upozornění a opatření“**

[..]

Možné nežádoucí účinky:

Vzácné (mohou postihnout až u 1 z 1000 pacientů):

**zhoršení lupénky**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	červen 2016 na zasedání skupiny CMDh
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. srpna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	5. října 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 perindopril blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

PRAC har, i tilknytning til en kumulativ evaluering af samtidig brug af perindopril med racecadotril og mTOR-hæmmere, konkluderet, at det medsendte datasæt understøtter evidens for interaktioner, som i begge tilfælde kan føre til angioødem. Komiteen anerkender det lave antal indberetninger ved samtidig brug af perindopril med racecadotril, men er enig i at ændringerne til punkt 4.4 og 4.5 i produktresuméet er påkrævede for interaktioner mellem mTOR-hæmmere og perindopril og til punkt 4.5 vedrørende interaktion mellem racecadotril og perindopril. Derudover har PRAC ud fra den kumulative evaluering bemærket, at der er set forværring af psoriasis ved brug af lægemidler, der indeholder perindopril, og er derfor af den opfattelse, at punkt 4.8 skal ændres med tilføjelse af denne bivirkning med hyppigheden "sjældent".

PRAC har, ud fra data i de analyserede PSUR'er, vurderet at ændringer til produktinformation for lægemidler, der indeholder perindopril, er påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for perindopril er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder perindopril, 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 indeholdende perindopril 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 produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

## Produktresumé

En advarsel skal ændres som følger:

- Punkt 4.4

Overfølsomhed/angioødem

**Samtidig brug af mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) Patienter, der samtidig er i behandling med mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan have større risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftveje eller tunge, med eller uden nedsat vejrtrækning) (se pkt. 4.5).**

- Punkt 4.5

To interaktioner skal tilføjes som følger:

### **Racecadotril**

**ACE-hæmmere (f.eks. perindopril) kan forårsage angioødem. Denne risiko kan være forhøjet ved samtidig brug med racecadotril (et lægemiddel, der bruges mod akut diarré).**

**mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Patienter, der er i samtidig behandling med mTOR-hæmmere, kan have en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).**

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes i systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden sjældent:

### **Forværring af psoriasis**

## Indlægsseddel

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager X:

**hvis du tager nogen af følgende lægemidler, som øger risikoen for angioødem:**

- **racecadotril (bruges mod diarré)**
- **sirolimus, everolimus, temsirolimus og andre lægemidler, der hører til klassen af såkaldte mTOR-hæmmere (bruges til at forhindre afstødning af transplanterede organer)**

[..]

Brug af anden medicin sammen med X

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Behandling med X kan blive påvirket af andre lægemidler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. Det drejer sig om følgende:

[..]

**– Lægemidler, der oftest bruges til behandling af diarré (racecadotril) eller mod afstødning af transplanterede organer (sirolimus, everolimus, temsirolimus og andre lægemidler, der hører til gruppen af såkaldte mTOR-hæmmere). Se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler"**

[..]

Bivirkninger:

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

**Forværring af psoriasis**

## **Bilag III**

### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juni 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	6. august 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	5. oktober 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 Perindopril wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grund einer kumulativen Auswertung zur gleichzeitigen Anwendung von Perindopril mit Racecadotril und mTOR-Inhibitoren kam der PRAC zu dem Schluss, dass die zur Verfügung gestellten Daten auf Wechselwirkungen hinweisen, die in beiden Fällen zu einem Angioödem führen können. Trotz der geringen Fallzahlen einer gleichzeitigen Anwendung von Perindopril und Racecadotril, einigte sich der Ausschuss darauf, dass Änderungen der Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 4.5 bezüglich Wechselwirkungen von mTOR-Inhibitoren und Perindopril sowie in Abschnitt 4.5 bezüglich Interaktionen zwischen Racecadotril und Perindopril gerechtfertigt sind. Zusätzlich vermerkte der PRAC, dass in dem vorgelegten kumulativen Review bei der Einnahme von Perindopril-haltigen Arzneimitteln eine Verschlimmerung einer Psoriasis beobachtet wurde und ist daher der Ansicht, dass in Abschnitt 4.8 die Häufigkeit dieser Nebenwirkung in „selten“ geändert werden muss.

Aus diesem Grund erachtet der PRAC, im Hinblick auf die vorgelegten Daten der ausgewerteten PSURs, die Änderungen in der Produktinformation von Perindopril-haltigen Arzneimitteln für gerechtfertigt.

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 Perindopril der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Perindopril enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Perindopril 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**

Ein Warnhinweis soll wie folgt überarbeitet werden:

- Abschnitt 4.4

### Überempfindlichkeit/Angioödem

**Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) Patienten, die gleichzeitig mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben (z.B. Anschwellen der Luftwege oder Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemfunktion) (siehe Abschnitt 4.5).**

- Abschnitt 4.5

Zwei Wechselwirkungen sollen wie folgt hinzugefügt werden:

### Racecadotril

**ACE-Inhibitoren (z.B. Perindopril) können bekanntermaßen Angioödeme verursachen. Dieses Risiko kann bei gleichzeitiger Einnahme von Racecadotril (ein Wirkstoff, der gegen akute Diarrhö verwendet wird) erhöht sein.**

### mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

**Patienten, die gleichzeitig mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben (siehe Abschnitt 4.4).**

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse "Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes" mit der Häufigkeit „Selten“ hinzugefügt werden:

### Verschlimmerung einer Psoriasis

## **Packungsbeilage**

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie X einnehmen, wenn Sie

**- eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da das Risiko eines Angioödems erhöht ist:**

**- Racecadotril (zur Behandlung von Durchfallerkrankungen)**

**- Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus und andere Arzneimittel, die zur Klasse der sogenannten mTOR-Inhibitoren gehören (werden verwendet, um die Abstoßung von transplantierten Organen zu verhindern)**

[..]

**Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Die Behandlung mit X kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden. Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis ändern muss und/oder andere Vorsichtsmaßnahmen treffen muss. Diese beinhalten:

[..]

**- Arzneimittel, die sehr häufig eingesetzt werden, um Durchfallerkrankungen zu behandeln (Racecadotril) oder um eine Abstoßung von transplantierten Organen zu verhindern (Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus und andere Arzneimittel, die zur Klasse der sogenannten mTOR-Inhibitoren gehören). Siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.**

[..]

**Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

**Verschlimmerung einer Psoriasis**

### **Anhang III**

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

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	06.08.2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	05.10.2016

## **Παράρτημα Ι**

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

## **Επιστημονικά πορίσματα**

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

Σε συνέχεια της συνολικής αναθεώρησης για τις ταυτόχρονες χρήσεις της περινδοπρίλης με τη ρασεκαδοτρίλη και αναστολέα mTOR αντίστοιχα, η PRAC συμπέρανε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την απόδειξη των αλληλεπιδράσεων, οι οποίες και στις δύο περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αγγειοοίδημα. Ενώ, αναγνωρίζεται ο μικρός αριθμός αναφοράς περιστατικών για την ταυτόχρονη χρήση της περινδοπρίλης με την ρασεκαδοτρίλη, η Επιτροπή συμφώνησε ότι απαιτούνται τροποποιήσεις στις παραγράφους 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ για την αλληλεπίδραση αναστολέα mTOR /περινδοπρίλης και στην παράγραφο 4.5 που αφορά στην αλληλεπίδραση ρασεκαδοτρίλης/ περινδοπρίλης. Επιπρόσθετα η PRAC επισήμανε επίσης, ότι σε αυτή τη συνολική αναθεώρηση, παρατηρήθηκε επιδείνωση της ψωρίασης με τη χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν περινδοπρίλη και ως εκ τούτου είναι της άποψης ότι χρειάζεται να γίνει τροποποίηση της παραγράφου 4.8 με τη συχνότητα αυτής της ΑΕ, σε «σπάνια».

Επομένως, με βάση τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στην αξιολογημένη ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν περινδοπρίλη, ήταν εύλογες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειών κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την περινδοπρίλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν περινδοπρίλη, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες 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 περινδοπρίλη 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 των εθνικά εγκεκριμένων  
φαρμακευτικών προϊόντων**

<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 χαρακτηριστικών του προϊόντος

Μια προειδοποίηση αναθεωρείται ως εξής:

- Παράγραφος 4.4

Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα

**Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (π.χ. πρήξιμο των αεροφόρων οδών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια) (βλ. παράγραφο 4.5).**

- Παράγραφος 4.5

Δύο αλληλεπιδράσεις πρέπει να προστεθούν ως ακολούθως:

### **Ρασεκαδοτρίλη**

**Οι αναστολείς του MEA (π.χ. περινδοπρίλη) είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να επαυξηθεί όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ρασεκαδοτρίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται κατά της οξείας διάρροιας).**

### **Αναστολείς mTOR inhibitors (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους)**

**Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4)**

- Παράγραφος 4.8

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν στην Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού», με συχνότητα σπάνια:

### **Επιδείνωση ψωρίασης**

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας , πριν πάρετε το X:

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα, ο κίνδυνος για αγγειοοίδημα είναι αυξημένος:**

- **ρασεκαδοτρίλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της διάρροιας)**
- **σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους και άλλα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των αποκαλούμενων αναστολέων mTor (χρησιμοποιούνται για να αποφευχθεί η απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων)**

[..]

Άλλα φάρμακα και X

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Η θεραπεία με το X μπορεί να επηρεαστεί από άλλα



φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση και/ ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Αυτά περιλαμβάνουν:

[..]

**- φάρμακα, τα οποία πολύ συχνά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της διάρροιας (ρασεκαδοτρίλη) ή αποφυγή απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων (σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους και άλλα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των αποκαλούμενων αναστολέων mTor). Βλ. παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις"**

[..]

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σπάνιες (μπορεί να εκδηλωθούν σε έως 1 στα 1000 άτομα):

**Ψωρίαση επιδεινούμενη**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh, Ιούνιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	6 Αυγούστου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	5 Οκτωβρίου 2016

## **Anexo I**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las 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) para perindopril, las conclusiones científicas son las siguientes:

Tras la revisión acumulada del uso concomitante de perindopril con racecadotril e inhibidores de mTOR, el PRAC ha concluido que el conjunto de datos proporcionados aportan pruebas de interacciones que en ambos casos pueden derivar en angioedema. Aunque se reconoce que el número de casos notificados es bajo con el uso concomitante de perindopril con racecadotril, el Comité acordó que son precisas las modificaciones en las secciones 4.4 y 4.5 de la Ficha técnica para las interacciones con inhibidores de mTOR/perindopril y en la sección 4.5 respecto a la interacción racecadotril/perindopril. Además el PRAC señaló que se ha observado un empeoramiento de la psoriasis en esta revisión acumulada del uso de medicamentos que contienen perindopril y por lo tanto, en su opinión se necesita modificar la sección 4.8 con esta reacción adversa con una frecuencia “rara”.

Por tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC ha considerado que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen perindopril están justificados.

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

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

De acuerdo con las conclusiones científicas para perindopril, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen perindopril no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen perindopril 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 de medicamentos autorizados por procedimiento nacional**

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

## **Ficha técnica**

Se debe modificar una advertencia como se describe a continuación:

- Sección 4.4

Hipersensibilidad/angioedema

**Uso concomitante de inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver sección 4.5).**

- Sección 4.5

Se deben añadir dos interacciones como se describe a continuación:

### **Racecadotril**

**Inhibidores de la ECA (p. ej. perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).**

### **Inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4)**

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa se debe añadir en “Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos“ con una frecuencia “rara”:

### **Empeoramiento de la psoriasis**

## **Prospecto**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar X :

**Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, el riesgo de angioedema aumenta:**

- **racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea)**

- **sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores mTor (utilizados para evitar el rechazo en trasplante de órganos)**

[..]

Otros medicamentos y X

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tener que tomar cualquier otro medicamento.

El tratamiento con X puede verse afectado por otros medicamentos. Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones. Estas incluyen:

[..]

- **medicamentos que son utilizados de forma frecuente para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes al grupo de inhibidores de mTor). Ver sección “Advertencias y precauciones”**

[..]

Posibles efectos adversos:

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

**empeoramiento de la psoriasis**



### **Anexo III**

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

### Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh en Junio 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6/08/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	5/10/2016

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

### **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) hindamisaruannet perindopriili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Vaadates läbi kogutud teavet perindopriili samaaegse kasutamise kohta ratsekadotriili ja mTOR inhibiitoritega, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) järeldusele, et esitatud andmed tõestavad võimalike koostoimete esinemist, mis mõlemal juhul võivad viia angioödeemi tekkeni. Võttes arvesse antud juhtude väikest esinemissagedust perindopriili ja ratsekadotriili samaaegsel manustamisel, pidas komitee vajalikuks et mTOR inhibiitori/perindopriili koostoime osas tuleb täiendada ravimiteabe lõike 4.4 ja 4.5 ning ratsekadotriili/perindopriili koostoime osas lõiku 4.5. Lisaks tõi ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) välja, et kumulatiivse ülevaate käigus täheldati perindopriili sisaldavate ravimite puhul psoriaasi ägenemist, mistõttu on vajalik see lisada kõrvaltoimete lõiku 4.8 sagedusega „harv“.

Seega, võttes arvesse olemasolevaid andmeid kõnealuste perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) arvamusel, et perindopriili sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha muudatused.

Inimravimite komitee (CHMP) nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) tehtud teaduslike järeldustega.

### **Müügilubade tingimuste muutmise alused**

Perindopriili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et perindopriili sisaldavate ravimite 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 müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele perindopriili sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb lisada ravimiteabe vastavatesse lõikudesse (uus tekst allajoonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)**

## Ravimi omaduste kokkuvõte

Hoiatuste lõiku tuleb vastavalt täiendada:

- Lõik 4.4

Ülitundlikkus/angioödeem

**mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) samaaegne kasutamine Patsientidel, kes võtavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse, koos respiratoorse kahjustusega või ilma (vt lõik 4.5).**

- Lõik 4.5

Kaks koostoimet tuleb lisada järgmise sõnastusega:

### Ratsekadotriil

**AKE inhibiitorid (nt perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Samaaegsel kasutamisel koos ratsekadotriiliga (ravim, mida kasutatakse akuutse kõhulahtisuse raviks) võib see risk suurened.**

**mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)**

**Patsientidel, kes võtavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.5).**

- Lõik 4.8

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada Naha ja nahaaluskoe kahjustuste lõiku esinemissagedusega „harv“:

### Psoriaasi ägenemine

## Pakendi infoleht

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne X'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

**Kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, suureneb angioödeemi tekkerisk:**

**- ratsekadotriil (kasutatakse kõhulahtisuse raviks)**

**- siroliimus, everoliimus, temsiroliimus ja muud ravimid, mis kuuluvad nn mTOR inhibiitorite klassi (kasutatakse siirdatud organite äratõukereaktsiooni vältimiseks)**

[..]

Muud ravimid ja X

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ravi X'iga võivad mõjutada muud ravimid. Teie arst võib pidada vajalikuks muuta teie ravimite annust ja/või võtta kasutusele ettevaatusabinõud. Nendeks ravimiteks on:

[..]

**- ravimid, mida kasutatakse kõige sagedamini kõhulahtisuse raviks (ratsekadotriil) või siirdatud organite äratõukereaktsiooni vältimiseks (siroliimus, everoliimus, temsiroliimus ja muud ravimid, mis kuuluvad nn mTOR inhibiitorite klassi). Vt lõik "Hoiatused ja ettevaatusabinõud"**

[..]

Võimalikud kõrvaltoimed:

Harv (võib esineda kuni 1-l inimesel 1000-st):

**Psoriaasi ägenemine**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**



## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma juuni 2016 koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	6. august 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse)::	5. oktoober 2016

## **Liite I**

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

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt perindopriilia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli perindopriilin ja rasekadotriilin sekä perindopriilin ja mTOR-kinaasin estäjien samanaikaista käyttöä koskevan kumulatiivisen katsauksen perusteella, että toimitettu tietoaineisto tukee näyttöä siitä, että kummassakin tapauksessa valmisteiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa angioedeemaa. Komitea toteaa, että perindopriilin ja rasekadotriilin samanaikaisesta käytöstä on vähän tapausselestuksia. Komitea on kuitenkin yhtä mieltä siitä, että mTOR-kinaasin estäjien ja perindopriilin yhteisvaikutuksia koskevia tietoja valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4 ja 4.5 sekä rasekadotriilin ja perindopriilin yhteisvaikutuksia koskevia tietoja kohdassa 4.5 on aiheellista muuttaa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi kumulatiivisen katsauksen perusteella myös, että perindopriilia sisältävien lääkevalmisteiden käytössä todettiin psoriaasin pahenemista. Komitea näin ollen katsoo, että tämä haittavaikutus pitää lisätä kohtaan 4.8 yleisyydsluokkaan harvinaisen.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea näin ollen katsoo tarkastellussa määräaikaissessa turvallisuuskatsauksessa esitettyjen tietojen perusteella, että muutokset perindopriilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheelliset.

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

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Perindopriilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että perindopriilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaissessa turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin perindopriilia 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 alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

## Valmisteyhteenveto

Varoituksia pitää muuttaa seuraavasti:

- Kohta 4.4

Yliherkkyys/angioedeema

**mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö**

**mTOR-kinaasin estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, mihin saattaa liittyä hengityksen vajaatoimintaa) (ks. kohta 4.5).**

- Kohta 4.5

Kaksi yhteisvaikutusta pitää lisätä seuraavasti:

### **Rasekadotriili**

**ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävää lääkettä).**

**mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi)**

**mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4)**

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus pitää lisätä elinjärjestelmän Iho ja ihonalainen kudokset kohdalle yleisyysluokkaan harvinainen:

### **Psoriaasin paheneminen**

## Pakkausseloste

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat X:ää:

**jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, angioedeeman riski on tavanomaista suurempi:**

**- rasekadotriili (käytetään ripulin hoitoon)**

**- sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi ja muut ns. mTOR-kinaasin estäjien ryhmään kuuluvat lääkkeet (käytetään elinsiirteiden hylkimisreaktioiden estoon)**

[..]

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Muut lääkkeet voivat muuttaa X-hoidon vaikutuksia. Lääkäri saattaa muuttaa lääkettä ja/tai ryhtyä muihin varotoimiin, joita voivat olla:

[..]

**- lääkkeet, joita käytetään useimmiten ripulin hoitoon (rasekadotriili) tai elinsiirteen hylkimisreaktioiden estämiseen (sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi ja muut ns. mTOR-kinaasin estäjien ryhmään kuuluvat lääkkeet). Ks. kohta Varoitukset ja varotoimet.**

[..]

Mahdolliset haittavaikutukset:

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta):

**psoriaasin paheneminen**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	6. elokuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	5. lokakuuta 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 périndopril, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Suite à une revue cumulative de données relatives à l'utilisation du périndopril en association avec le racécadotril ou un inhibiteur de mTOR, le PRAC a conclu que l'ensemble des données disponibles sont en faveur d'une interaction pouvant dans ces deux situations d'association conduire à la survenue d'un angio-oedème. Malgré le faible nombre de cas rapportés lors de l'utilisation concomitante de périndopril et de racécadotril, le Comité a reconnu qu'il était justifié de modifier les sections 4.4 et 4.5 du RCP au sujet de l'interaction inhibiteur de mTOR /périndopril et la section 4.5 du RCP au sujet de l'interaction racécadotril/périndopril. Le PRAC a également noté des cas d'aggravation de psoriasis lors de l'utilisation de médicaments contenant périndopril et par conséquent, la section 4.8 du RCP doit être amendée afin d'ajouter cet effet indésirable avec une fréquence « rare ».

Par conséquent, au vu des données présentées lors de l'analyse du PSUR, le PRAC a considéré que les modifications des informations sur le produit des médicaments contenant périndopril étaient justifiées.

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 à périndopril, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant périndopril 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 périndopril sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire 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

La mise en garde doit être modifiée comme suit :

- Section 4.4

Hypersensibilité/angio-oedème

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple: sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-oedème (par exemple oedème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir section 4.5).

- Section 4.5

Deux interactions doivent être ajoutées comme suit :

#### Racécadotril

Les IEC (par exemple péridopril) sont connus pour causer des angio-oedèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës).

#### Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-oedème (voir section 4.4).

- Section 4.8

L'effet indésirable suivant devra être ajouté dans la section "Affections de la peau et du tissu sous-cutané" avec une fréquence « rare » :

#### Aggravation du psoriasis

### Notice

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre X.:

**Si vous prenez l'un des médicaments suivants, le risque d'angio-oedème est augmenté :**

**- racécadotril (utilisé pour traiter la diarrhée),**

**- sirolimus, évérolimus, temsirolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisé pour éviter le rejet d'organes transplantés).**

[..]

Autres médicaments et X

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Le traitement par X peut être affecté par d'autres médicaments.

Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions, si vous prenez l'un des médicaments suivants :

:[..]

**- médicaments, qui sont le plus souvent utilisés pour traiter la diarrhée (racécadotril) ou pour éviter les rejets d'organes transplantés (sirolimus, évérolimus, temsirolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR). Voir la section "Avertissements et précautions".**

[..]

Effets secondaires possibles:

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) : **Aggravation du psoriasis**

**Annexe III**  
**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Juin 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	06/08/2016
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):	05/10/2016

**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 perindopril, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nastavno na kumulativni pregled istodobne primjene perindoprila sa racekadotrilom i inhibitorom mTOR-a, PRAC je zaključio da podneseni podaci dokazuju postojanje interakcija koje u oba slučaja mogu dovesti do pojave angioedema. Iako je potvrđeno postojanje malog broja prijavljenih slučajeva kod istodobne primjene perindoprila s racekadotrilom, Povjerenstvo se složilo da su dopune dijelova 4.4 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka opravdane za interakciju inhibitora mTOR-a/perindoprila, te dijela 4.5 za interakciju racekadotril/perindopril. Nadalje, PRAC je naveo da je pogoršanje psorijaze zabilježeno u ovom kumulativnom pregledu uz primjenu lijekova koji sadrže perindopril te je stajališta da se dopuni dio 4.8 sa ovom nuspojavom sa učestalošću "rijetko".

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže perindopril 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 perindopril CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) perindopril 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 perindopril, 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

Upozorenje se treba ažurirati kako slijedi:

- Dio 4.4

Preosjetljivost/angioedem

**Istodobna primjena inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**  
**Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti pod povećanim rizikom od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5).**

- Dio 4.5

Potrebno je dodati dvije interakcije kako slijedi:

**Racekadotril**

**Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom (lijek za liječenje akutnog proljeva).**

**Inhibitori mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a mogu imati povećan rizik za nastanak angioedema (vidjeti dio 4.4)**

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i pokožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „Rijetko“:

**Pogoršanje psorijaze**

#### Uputa o lijeku

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete X:

**ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, povećan je rizik za nastanak angioedema:**

**- racekadotril (primjenjuje se za liječenje proljeva)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus i ostale lijekove koji pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori mTOR-a (primjenjuju se za sprječavanje odbacivanja presađenih organa)**

[..]

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi mogu utjecati na učinkovitost liječenja s X. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza. Ovo uključuje:

[..]

**- lijekove koji se često primjenjuju u liječenju proljeva (racekadotril) ili za sprječavanje odbacivanje presađenih organa (sirolimus, everolimus, temsirolimus i drugi lijekovi koji pripadaju skupini koja se naziva inhibitori mTOR-a). Vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza"**

[..]

Moguće nuspojave:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

**Pogoršanje psorijaze**

### **Prilog III.**

#### **Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	lipanj 2016 sastanak CMDh-a
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. kolovoza 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	5. listopada 2016.

## **I. Melléklet**

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

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a perindoprilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések a következők:

A perindopril racekadotrillel, illetve az mTOR-inhibitorral történő együttes alkalmazásának felülvizsgálati eredményeinek áttekintését követően, a kölcsönhatásokra vonatkozóan a PRAC az adatokkal alátámasztott bizonyíték alapján arra a következtetésre jutott, hogy mind a racekadotril, mind az mTOR inhibitor együttes alkalmazása a perindoprillel angioödémához vezethet. Bár a Bizottság elismeri a perindopril racekadotrillel történő együttes alkalmazására vonatkozóan jelentett esetek alacsony számát, szükségesnek tartja az alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 pontjának módosítását az mTOR inhibitor és a perindopril kölcsönhatásra, illetve az alkalmazási előírás 4.5 pontjának módosítását a racekadotril és perindopril kölcsönhatásra vonatkozóan. A PRAC a felülvizsgálati eredmények alapján megállapította továbbá, hogy a perindoprilt tartalmazó gyógyszerek alkalmazása során a psoriasis súlyosbodása volt megfigyelhető. A megfigyelést számba véve, a 4.8 pont módosítása szükséges az említett mellékhatásra vonatkozóan, ritka gyakorisági felosztás szerint.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben (PSUR) közölt adatok ismeretében a PRAC indokoltnak tartja a perindopril hatóanyagot tartalmazó készítmények kísérőiratainak módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

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

A CMDh állásfoglalása szerint az e gyógyszerbiztonsági jelentésnek (PSUR) a hatálya tartozó készítmény(ek) forgalomba hozatali engedélyét módosítani szükséges. Amennyiben vannak olyan további, perindoprilt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, vagy a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.



## **II. Melléklet**

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

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

## **Alkalmazási előírás**

Figyelmeztetés módosítása szükséges az alábbiaknak megfelelően:

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység/angioödéma

**Együttes alkalmazás mTOR inhibitorokkal (mint például szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz)**

**Azok a betegek, akik egyidejűleg mTOR inhibitor (mint például szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) terápiát alkalmaznak, az angioödéma megemelkedett kockázatának lehetnek kitéve (pl.: légutak vagy nyelv duzzanata légzőkárosodással vagy anélkül) (lásd 4.5 pont).**

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Két kölcsönhatás hozzáadása szükséges az alábbiak szerint:

### **Racekadotril**

**Ismeretes, hogy az ACE-gátlók (mint például a perindopril) angioödémát okozhatnak. Racekadotrilrel (egy, az akut hasmenés kezelésére szolgáló gyógyszer) történő együttes alkalmazás során az angioödéma megjelenése fokozottabb lehet.**

**mTOR inhibitorok (mint például: szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz)**

**Azok a betegek, akik egyidejűleg mTOR inhibitor terápiát alkalmaznak, az angioödéma megemelkedett kockázatának lehetnek kitéve (lásd 4.4 pont).**

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Szervrendszerek Osztályozása (SOC) szerinti „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szakaszhoz, ritka gyakorisági felosztás szerint, az alábbi mellékhatás hozzáadása szükséges:

### **A psoriasis súlyosbodása**

## **Betegtájékoztató**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) X alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

**ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, az angioödéma kockázata Önnél megemelkedett:**

**- racekadotril (a hasmenés kezelésére szolgáló gyógyszer)**

**- szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz és egyéb, úgynevezett mTOR inhibitorok osztályába tartozó gyógyszerek (szervátültetés során a beültetett szervek kilökődésének megakadályozására szolgáló gyógyszerek)**

[..]

Egyéb gyógyszere és a(z) X

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják az Ön X kezelését, és ez azt jelentheti, hogy orvosának meg kell változtatni az Ön X adagját, vagy más óvintézkedést kell tennie. Ezek lehetnek:

[..]

**- gyógyszerek, melyeket leggyakrabban a hasmenés kezelésére (racekadotril) alkalmaznak, vagy gyógyszerek, melyek a szervátültetés során beültetett szervek kilökődésének megakadályozására szolgálnak (szirolimusz, everolimusz, temsirolimus és egyéb, úgynevezett mTOR inhibitorok osztályába tartozó gyógyszerek). Lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések” szakasz.**

[..]

Lehetséges mellékhatások:

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

**A pikkelysömör rosszabbodása**

### **III. Melléklet**

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

## Az álláspontban meghatározottak végrehajtásának ütemterve

CMDh álláspont elfogadása:	CMDh ülés, 2016. június
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. augusztus 6.
A álláspontban tagállamok általi végrehajtása (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának határideje a módosítások benyújtására):	2016. október 5.

**Viðauki I**  
**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir perindopril eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Eftir að hafa farið yfir uppsöfnuð gögn um samhliðanotkun perindopriils og racecadotriils annars vegar og mTOR-hemils hins vegar ályktaði PRAC að það gagnasafn sem fyrir liggur styðji vísendingar um milliverkanir, sem í báðum tilvikum geta leitt til ofsabjúgs. Þó fallist sé á að tilvik samhliðanotkunar perindopriils og racecadotriils séu fá, samþykkti nefndin að tilefni sé til að breyta köflum 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs varðandi milliverkun milli mTOR-hemils og perindopriils og kafla 4.5 varðandi milliverkun milli racecadotriils og perindopriils. Auk þess benti PRAC á að í þessu yfirliti yfir uppsöfnuð gögn sást versnun psoriasis við notkun lyfja sem innihalda perindopril og telur því að bæta þurfi þessari aukaverkun við kafla 4.8, með tíðninni „mjög sjaldgæfar“.

Í ljósi gagna sem tilgreind eru í PSUR-skýrslum sem nefndin hefur farið yfir telur PRAC því að tilefni sé til að breyta upplýsingum um lyf sem innihalda perindopril.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

### Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstæðna fyrir perindopril telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur perindopril, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingum 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 perindopril og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.**

**Viðauki II**  
**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsskráð markaðsleyfi**



**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í upplýsingum um lyfið (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)**

### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

Varúð skal breytt á eftirfarandi hátt:

- Kafli 4.4

Ofnæmi/ofsabjúgur

**Samhliðanotkun mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með mTOR-hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg (t.d. þrota í öndunarvegi eða tungu, með eða án skerðingar á öndun) (sjá kafla 4.5).**

- Kafli 4.5

Bæta á við tveimur milliverkunum sem hér segir:

### **Racecadotril**

**Þekkt er að ACE-hemlar (t.d. perindopril) valda ofsabjúg. Þessi hættu getur verið aukin ef slík lyf eru notuð samhliða racecadotriili (lyf notað við bráðum niðurgangi).**

**mTOR-hemlar (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með mTOR-hemlum geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg (sjá kafla 4.4)**

- Kafli 4.8

Bæta á við eftirtalinni aukaverkun undir líffæraflokknum „Húð og undirhúð“, með tíðninni mjög sjaldgæfar:

### **Versnun psoriasis**

#### **Fylgiseðill**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en X er notað:

**ef þú tekur einhver eftirtalinn lyfja, getur hættu á ofsabjúg verið aukin:**

**- racecadotril (notað við niðurgangi)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus og önnur lyf úr flokki svokallaðra mTor-hemla (notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígræðra líffæra)**

[..]

Notkun annarra lyfja samhliða X

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Önnur lyf geta haft áhrif á meðferð með X. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum og/eða gera aðrar ráðstafanir. Meðal þeirra eru:

[..]

**- lyf sem oftast eru notuð til meðferðar við niðurgangi (racecadotril) eða lyf til að forðast höfnun ígræðra líffæra (sirolimus, everolimus, temsirolimus og önnur lyf úr flokki svokallaðra mTor-hemla). Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.**

[..]

Hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

versnun psoriasis

**Viðauki III**  
**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

### Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessara breytinga

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur, júní 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	6. ágúst 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	5. október 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 per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per perindopril, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

A seguito di una revisione cumulativa degli usi concomitanti di perindopril rispettivamente con racecadotril e con gli inibitori di mTOR, il PRAC ha concluso che l'insieme dei dati forniti supporta l'evidenza di interazioni che, in entrambi i casi, possono portare ad angioedema. Pur riconoscendo che nell'eventualità di un uso concomitante di perindopril e racecadotril il numero di casi segnalati è basso, il Comitato ha convenuto di modificare i paragrafi 4.4 e 4.5 del RCP inserendo l'avvertenza relativa all'interazione tra inibitori di mTOR e perindopril e al paragrafo 4.5 l'avvertenza relativa all'interazione tra racecadotril e perindopril. Inoltre, in questa revisione cumulativa il PRAC ha anche osservato un'esacerbazione della psoriasi associata all'uso di prodotti medicinali contenenti perindopril, ritenendo pertanto necessaria una modifica del paragrafo 4.8 con l'inserimento di questa reazione avversa con la frequenza "raro".

Pertanto, in considerazione dei dati presentati negli PSUR revisionati, il PRAC ha ritenuto giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti perindopril.

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 delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su perindopril il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti perindopril 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 perindopril, 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**

Una avvertenza deve essere modificata come segue:

- Paragrafo 4.4

Ipersensibilità/angioedema

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.5

Devono essere aggiunte due interazioni come segue:

Racecadotril

E' noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4)

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella Classificazione per Sistemi e Organi "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza raro:

Aggravamento della psoriasi

## **Foglio illustrativo**

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare X:

se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, aumenta il rischio di angioedema:

- racecadotril (utilizzato per il trattamento della diarrea)
- sirolimus, everolimus, temsirolimus e altri medicinali appartenenti alla classe dei cosiddetti inibitori di mTOR (utilizzati nella prevenzione del rigetto a seguito di trapianto di organi)

[...]

Altre medicinali e X

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il trattamento con X può essere influenzato da altri medicinali. Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e/o prendere altre precauzioni. Questi includono:

[...]

- **medicinali utilizzati principalmente per il trattamento della diarrea (racecadotril) o per la prevenzione del rigetto a seguito di trapianto di organi (sirolimus, everolimus, temsirolimus e altri medicinali appartenenti alla classe dei cosiddetti inibitori di mTOR). Vedere il paragrafo “Avvertenze e precauzioni”.**

[...]

Possibili effetti indesiderati:

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

**peggioramento della psoriasi**



**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 giugno 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	06/08/2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	05/10/2016

## **I priedas**

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

## **Mokslinės išvados**

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

Peržiūrėjęs sukaupus duomenis apie perindoprilio vartojimą kartu su racekadotriliumi ar žinduolių rapamicino taikiniu (ang. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) inhibitoriumi, *PRAC* nusprendė, kad pateiktų duomenų visuma patvirtina, jog abiem atvejais dėl sąveikos gali pasireikšti angioneurozinė edema. Pripažindamas mažą perindoprilio vartojimo kartu su racekadotriliumi atvejų skaičių, komitetas sutiko, kad pakeitimai, susiję su mTOR inhibitoriaus ir perindoprilio sąveika, PCS 4.4 ir 4.5 skyriuose bei pakeitimai, susiję su racekadotrilio ir perindoprilio sąveika, PCS 4.5 skyriuje yra pagrįsti. Be to, *PRAC* pažymėjo, kad peržiūrėjus sukaupus duomenis apie perindoprilio turinčių vaistinių preparatų vartojimą, stebimas psoriazės paūmėjimas ir, atsižvelgiant į tai, reikia koreguoti šios nepageidaujamos reakcijos aprašymą 4.8 skyriuje, nurodant dažnį „reti“.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtame *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra perindoprilio, informacinių dokumentų pakeitimai buvo pagrįsti.

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

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

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl perindoprilio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra perindoprilio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad 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 (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra perindoprilio, 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**

Įspėjimas turėtų būti patikslintas taip, kaip nurodyta toliau.

- 4.4 skyrius

Padidėjęs jautrumas / angioneurozinė edema

**Vartojimas kartu su mTOR inhibitoriais (pvz.: sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) Pacientams, kartu su vaistiniu preparatu vartojantiems mTOR inhibitorių (pvz.: sirolimuza, everolimuzą, temsirolimuza), gali būti didesnė angioneurozinės edemos (t. y. kvėpavimo takų ar liežuvio paburkimo, pasireiškiančio su kvėpavimo sutrikimu arba be jo) atsiradimo rizika (žr. 4.5 skyrių).**

- 4.5 skyrius

Reikia įrašyti informaciją apie dvi sąveikos galimybes taip, kaip nurodyta toliau.

### **Racekadotrilis**

**Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioneurozinę edemą. Ši rizika gali padidėti vaistinį preparatą vartojant kartu su racekadotrilium (vaistu, kuris vartojamas ūminiam viduriavimui gydyti).**

### **mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)**

**Pacientams, kurie kartu su vaistiniu preparatu yra gydomi mTOR inhibitoriais, gali būti didesnė angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių).**

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasės „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ skyrelyje reikia įrašyti toliau nurodytą nepageidaujamą reakciją, nurodant dažnį „reti“.

### **Psoriazės pasunkėjimas**

#### **Pakuotės lapelis**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti X.

**Jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, gali padidėti angioneurozinės edemos atsiradimo rizika:**

**- racekadotrilis (vartojamas viduriavimui gydyti);**

**- sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas ir kiti vaistai, kurie priklauso mTOR inhibitoriais vadinamų vaistų klasei (vartojami, norint išvengti persodintų organų atmetimo).**

[..]

Kiti vaistai ir X

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kiti vaistai gali turėti įtakos gydymui X. Gydytojui gali tekti keisti Jums paskirtą vaistų dozę ir (ar) imtis kitų atsargumo priemonių. Tokie vaistai yra:

[..]

**- vaistai, kurie dažniausiai vartojami viduriavimui gydyti (racekadotrilis) ar norint išvengti persodintų organų atmetimo (sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas ir kiti vaistai, kurie priklauso mTOR inhibitoriais vadinamų vaistų klasei). Žr. skyrelį „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“.**

[..]

Galimas šalutinis poveikis

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

**žvynelinės pasunkėjimas**

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**



### Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. birželio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. rugpjūčio mėn. 6 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. spalio mėn. 5 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 perindoprila periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pēc kumulatīvā pārskata par perindoprila vienlaicīgu lietošanu ar racekadotrilu vai mTOR inhibitoriem *PRAC* secināja, ka nodrošinātā datu kopa apstiprina pierādījumus par mijiedarbību, kas abos gadījumos var izraisīt angioedēmu. Lai gan Komiteja ņēma vērā nelielo ziņoto gadījumu skaitu saistībā ar perindoprila un racekadotrila vienlaicīgu lietošanu, tā atzina, ka nepieciešams izdarīt grozījumus zāļu apraksta 4.4. un 4.5. apakšpunktā attiecībā uz mTOR inhibitoru un perindoprila mijiedarbību un 4.5. apakšpunktā attiecībā uz racekadotrila un perindoprila mijiedarbību. Turklāt *PRAC* atzina arī to, ka šajā kumulatīvajā pārskatā par perindoprilu saturošu zāļu lietošanu identificēti psoriāzes paasinājumi, tāpēc uzskata, ka nepieciešams izdarīt grozījumus 4.8. apakšpunktā, iekļaujot informāciju par šo nevēlamo blakusparādību ar biežumu "reti").

Tāpēc, ņemot vērā pārskatītajos PADZ minētos datus, *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas perindoprilu saturošu zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas 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 perindoprilu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu perindoprilu, 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 perindoprilu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

## **II pielikums**

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

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

## **Zāļu apraksts**

Brīdinājums jāpārskata šādā redakcijā:

- 4.4. apakšpunkts

Paaugstināta jutība/angioedēma

**mTOR inhibitoru (piem., sirolima, everolima, temsirolima) vienlaicīga lietošana Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto mTOR inhibitorus (piem., sirolimu, everolimu, temsirolimu), terapijas laikā var būt palielināts angioedēmas risks (piem., elpceļu vai mēles pietūkums ar elpošanas pasliktināšanos vai bez tās; skatīt 4.5. apakšpunktu).**

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par diviem mijiedarbības veidiem:

### **Racekadotriļš**

**Zināms, ka AKE inhibitori (piem., perindopriļš) var izraisīt angioedēmu. Lietojot tos vienlaicīgi ar racekadotriļšu (zāles, ko lieto akūtas caurejas gadījumā), šis risks var palielināties.**

### **mTOR inhibitori (piem., sirolims, everolims, temsirolims)**

**Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto mTOR inhibitorus, terapijas laikā var būt palielināts angioedēmas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

- 4.8. apakšpunkts

SOK "Ādas un zemādas audu bojājumi" jāpievieno šāda blakusparādība ar biežumu "Reti"):

### **Psoriāzes paasinājums**

## **Lietošanas instrukcija**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms X lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

**ja Jūs lietojat jebkuras no tālāk minētajām zālēm, ir palielināts angioedēmas risks:**

**- racekadotriļš (lieto caurejas ārstēšanai);**

**- sirolims, everolims, temsirolims un citas zāles, kas pieder tā dēvēto mTor inhibitoru klasei (tās lieto, vai novērstu pārstādītu orgānu atgrūšanu)**

[..]

Citas zāles un X

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ārstēšanu ar X var ietekmēt citas zāles. Jūsu ārstam var nākties mainīt Jūsu devu un/vai veikt citus piesardzības pasākumus. Pie tiem pieder:

[..]

**- zāles, kuras visbiežāk lieto caurejas ārstēšanai (racekadotriils) vai lai novērstu pārstādītu orgānu atgrūšanu (sirolims, everolims, temsirolims un citas zāles, kuras pieder tā dēvēto mTor inhibitoru klasei). Skatīt punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.**

[..]

Iespējamās blakusparādības:

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

**psoriāzes paasinājums**

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada jūnija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	06/08/2016
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	05/10/2016



## **Anness I**

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

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal perindopril, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Wara reviżjoni kumulattiva tal-użi konkomitanti rispettivi ta' perindopril ma' racecadotril u inibitur mTOR, il-PRAC ikkonkluda li s-sett tad-dejta pprovdut jappoġġja l-evidenza ta' interazzjonijiet li fiż-żewġ każijiet jistgħu jwasslu għal anġjoedema. Filwaqt li jagħraf in-numru baxx ta' rapporti ta' każijiet, f'każ ta' użu konkomitanti ta' perindopril ma' racecadotril, il-Kumitat qabel li l-emendi għas-sezzjonijiet 4.4 u 4.5 tal-SmPC huma ġġustifikati għall-interazzjoni ta' inibitur mTOR/perindopril u għal sezzjoni 4.5 dwar l-interazzjoni ta' racecadotril/perindopril. Barra minn hekk, il-PRAC innota wkoll li f'din ir-reviżjoni kumulattiva mal-użu ta' prodotti mediċi li fihom perindopril deheret psorjasi li marret għall-aġħar u għalhekk huwa tal-fehma li jeħtieġ li ssir emenda tas-sezzjoni 4.8 fejn din l-ADR għandha titniżżel taħt frekwenza "rari".

Għaldaqstant, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom perindopril, kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal perindopril is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom perindopril mhuwiex mibdul suġġett 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 għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom perindopril 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-prodott(i) mediċinali  
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa <sup>ingassat</sup>)**

### **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

- Sezzjoni 4.4

Sensittività eċċessiva/anġjoedema

**Użu konkomitanti ta' inibituri mTOR (eż. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**  
**Pazjenti li qed jieħdu terapija konkomitanti ta' inibituri mTOR (eż. sirolimus, everolimus, temsirolimus) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' anġjoedema (eż. nefha tal-passaġġi tan-nifs jew tal-ilsien, bi jew mingħajr indeboliment respiratorju) (ara sezzjoni 4.5).**

- Sezzjoni 4.5

Għandhom jiġdiedu żewġ interazzjonijiet kif ġej:

### **Racecadotril**

**Inibituri ACE (eż. perindopril) huma magħrufa li jikkawżaw anġjoedema. Dan ir-riskju jista' jkun għoli meta jintuża flimkien ma' racecadotril (medicina użata kontra dijarea akuta).**

### **Inibituri mTOR (eż. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija konkomitanti ta' inibituri mTOR jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' anġjoedema (ara sezzjoni 4.4)**

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġdied taħt id-Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi bi frekwenza rari:

### **Psorjasi li tmur għall-aġħar**

### **Fuljett ta' Tagħrif**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu X:

### **Jekk qed tieħu xi waħda mill-medicini li ġejjin, ir-riskju ta' anġjoedema jiġdied:**

- **racecadotril (użat sabiex jikkura d-dijarea)**
- **sirolimus, everolimus, temsirolimus u medicini oħrajn li jappartjenu għall-klassi tal-hekk imsejha inibituri mTOR (użati sabiex jevitaw ir-rifjut ta' organi trapjantati)**

[...]

Medicini oħra u X

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Il-kura b'X tista' tiġi affetwata minn medicini oħrajn. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn ibiddel id-doża tiegħek u/jew jieħu prekawzjonijiet oħrajn. Dawn jinkludu:

[...]

**- mediċini, li ħafna drabi jintużaw sabiex jikkuraw id-dijarea (racecadotril) jew sabiex jevitaw ir-rifjut ta' organi trapjantati (sirolimus, everolimus, temsirolimus u mediċini oħrajn li jappartjenu għall-klassi ta' l-hekk imsejha inibituri mTOR). Ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"**

[...]

Effetti sekondarji possibbli:

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 1000):

**Psorjasi li tmur għall-aqħar**

### **Anness III**

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

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ġunju 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	6 ta' Awwissu 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	5 ta' Ottubru 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 perindopril, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Naar aanleiding van een cumulatieve beoordeling van het gelijktijdige gebruik van perindopril met respectievelijk racecadotril en een mTOR-remmer, heeft het PRAC geconcludeerd dat de geleverde gegevensverzameling aanwijzingen ondersteunt voor interacties die in beide gevallen tot angio-oedeem kunnen leiden. Hoewel het Comité het kleine aantal case-reports in geval van het gelijktijdige gebruik van perindopril met racecadotril erkent, is het Comité het erover eens dat wijzigingen in de rubrieken 4.4 en 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken voor de mTOR-remmer/perindopril-interactie en in rubriek 4.5 betreffende de racecadotril/perindopril-interactie gerechtvaardigd zijn. Daarnaast merkte het PRAC ook op dat in deze cumulatieve beoordeling verergering van psoriasis werd waargenomen bij het gebruik van geneesmiddelen die perindopril bevatten. Het PRAC is daarom van mening dat een wijziging in rubriek 4.8 door toevoeging van deze bijwerking met de frequentie 'zelden' doorgevoerd dient te worden.

Met het oog op de gegevens die in de beoordeelde PSUR('s) gepresenteerd zijn, was het PRAC derhalve van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die perindopril bevatten gerechtvaardigd zijn.

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 perindopril is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) perindopril 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 bijkomende geneesmiddelen die perindopril 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

Er dient een waarschuwing als volgt te worden herzien:

- Rubriek 4.4

Overgevoeligheid/angio-oedeem

**Gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) Patiënten die gelijktijdige behandeling met mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ontvangen, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5).**

- Rubriek 4.5

Twee interacties dienen als volgt te worden toegevoegd:

#### Racecadotril

**Van ACE-remmers (bijv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Dit risico kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met racecadotril (een geneesmiddel dat tegen acute diarree wordt gebruikt).**

#### mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

**Patiënten die gelijktijdige behandeling met mTOR-remmers krijgen, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben (zie rubriek 4.4)**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient onder systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen te worden toegevoegd met een frequentie 'zelden':

#### Verergering van psoriasis

### Bijsluiter

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

**als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, is het risico op angio-oedeem verhoogd:**

**- racecadotril (gebruikt voor de behandeling van diarree)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus en andere geneesmiddelen die tot de klasse van zogeheten mTOR-remmers behoren (gebruikt voor het voorkomen van afstoting van getransplanteerde organen)**

[..]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De behandeling met X kan door andere geneesmiddelen worden beïnvloed. Uw arts moet mogelijk uw dosis veranderen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen. Hierbij gaat het onder meer om:

[..]

**- geneesmiddelen die meestal worden gebruikt voor de behandeling van diarree (racecadotril) of voor het voorkomen van afstoting van getransplanteerde organen (sirolimus, everolimus, temsirolimus en andere geneesmiddelen die tot de klasse van zogeheten mTOR-remmers behoren). Zie de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?"**

[..]

Mogelijke bijwerkingen:

Zelden (kan bij maximaal 1 op 1.000 personen optreden):

**verergering van psoriasis**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juni 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 augustus 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	5 oktober 2016

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for  
markedsføringstillatelse(n)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

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

Etter en kumulativ gjennomgang av samtidig bruk av perindopril og henholdsvis racecadotril og mTOR-hemmere, konkluderte PRAC med at det innsendte datasettet gir holdepunkter for interaksjoner som i begge tilfeller kan medføre angioødem. Tatt i betraktning det lave antallet enkeltrapperter ved samtidig bruk av perindopril og racecadotril, samtykker komiteen i at det er behov for endringer i punkt 4.4 og 4.5 i preparatomtalen for mTOR-hemmer/perindopril-interaksjonen og i punkt 4.5 for racecadotril/perindopril-interaksjonen. PRAC registrerte også at forverring av psoriasis ved bruk av perindoprilholdige legemidler ble sett i denne kumulative gjennomgangen, og mener derfor at denne bivirkningen bør legges til i punkt 4.8 med frekvens "sjelden".

I lys av data presentert i de gjennomgåtte PSUR anser derfor PRAC at det er behov for endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder perindopril.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

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

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

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



## **Vedlegg II**

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

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

## Preparatomtale

En advarsel skal endres som følger:

- Punkt 4.4

Overfølsomhet/angioødem

**Samtidig bruk av mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pasienter som samtidig behandles med mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan ha økt risiko for angioødem (f.eks. hevelser i luftveiene eller tungen, med eller uten respirasjonshemming) (se pkt. 4.5).**

- Punkt 4.5

To interaksjoner skal legges til som følger:

**Racecadotril**

**Det er kjent at ACE-hemmere (f.eks. perindopril) medfører angioødem. Denne risikoen kan være økt ved samtidig bruk av racecadotril (et legemiddel som brukes mot akutt diaré).**

**mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pasienter som samtidig behandles med mTOR-hemmere kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4)**

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under organklassesytemet Hud- og underhudssykdommer med frekvens sjelden:

**Forverring av psoriasis**

## Pakningsvedlegg

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker X:

**Dersom du bruker noen av følgende legemidler, risikoen for angioødem er økt:**

**- racecadotril (brukes til behandling av diaré)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus og andre legemidler tilhørende gruppen av såkalte mTor-hemmere (brukes for å unngå avstøtning av transplanterte organer)**

[..]

Andre legemidler og X

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Behandling med X kan påvirkes av andre legemidler. Det er mulig at legen må endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler. Dette omfatter:

[..]

**- legemidler, som vanligvis brukes til behandling av diaré (racecadotril) eller for å unngå avstøtning av transplanterte organer (sirolimus, everolimus, temsirolimus og andre legemidler tilhørende gruppen av såkalte mTor-hemmere). Se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"**

[..]

Mulige bivirkninger:

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

**forverring av psoriasis**

### **Vedlegg III**

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

## Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juni 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	6. august 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	5. oktober 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 peryndoprylu, wnioski naukowe są następujące:

W następstwie łącznego przeglądu danych dotyczących retrospektywnego jednoczesnego stosowania peryndoprylu z racekadotrylem i inhibitorem mTOR, komitet PRAC stwierdził, że przedstawione zestawienie danych świadczy o interakcjach, które w obu przypadkach mogą prowadzić do obrzęku naczynioruchowego. Przyjmując do wiadomości małą liczbę przypadków jednoczesnego stosowania peryndoprylu i racekadotrylu, komitet uznał, że w punktach 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego konieczne są zmiany dotyczące interakcji inhibitora mTOR z peryndoprylem, a w punkcie 4.5 - zmiany dotyczące interakcji racekadotrylu z peryndoprylem. Ponadto komitet PRAC zauważył, że w łącznym przeglądzie dotyczącym stosowania produktów leczniczych zawierających peryndopryl obserwowano nasilenie łuszczycy i z tego względu należy dokonać w punkcie 4.8 zmiany częstości występowania tego działania niepożądanego na „rzadko”.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w ocenionym raporcie PSUR, komitet PRAC uznał, że konieczne jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących produktów leczniczych zawierających peryndopryl.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących peryndoprylu, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) peryndopryl 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 pojedynczą oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające peryndopryl 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

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

- Punkt 4.4

Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy)

**Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania), patrz punkt 4.5.**

- Punkt 4.5

Należy dodać następujące dwie interakcje:

### Racekadotryl

**Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej bieguncie).**

### Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus)

**U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).**

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane, o częstości występowania „rzadko”, należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” według klasyfikacji układów i narządów:

### Nasilenie łuszczycy

## Ulotka dla pacjenta

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku X:

**jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, zwiększa się ryzyko obrzęku naczynioruchowego:**

**- racekadotryl (stosowany w leczeniu biegunki);**

**- syrolimus, everolimus, temsyrolimus i inne leki należące do grupy leków zwanych inhibitorami mTOR (stosowane w celu uniknięcia odrzucenia przeszczepionych narządów);**

[...]

Lek X a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Stosowanie innych leków może mieć wpływ na leczenie lekiem X. Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, w razie równoczesnego stosowania takich leków jak:

**- leki, które stosuje się najczęściej w leczeniu biegunki (racekadotryl) lub w celu uniknięcia odrzucenia przeszczepionych narządów (syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus i inne leki należące do grupy leków zwanych inhibitorami mTOR). Patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.**

[...]

Możliwe działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów):

**nasilenie łuszczycy**

### **Aneks III**

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

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	6 sierpnia 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	5 października 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 perindopril, as conclusões científicas são as seguintes:

Na sequência de uma avaliação cumulativa das utilizações concomitantes de perindopril com o racecadotril e o inibidor da mTOR, o PRAC concluiu que os dados apresentados suportam evidências de interações as quais em ambos os casos podem provocar um angioedema. Embora reconhecendo o número reduzido dos casos comunicados, envolvendo a utilização concomitante de perindopril com racecadotril, o Comitê concordou que são necessárias alterações às secções 4.4 e 4.5 do RCM para a interação entre inibidor da mTOR/perindopril e à secção 4.5 relativa à interação racecadotril/perindopril. Além disso, o PRAC também observou nesta avaliação cumulativa a exacerbação da psoríase nos medicamentos contendo perindopril e, portanto, é da opinião de incluir na secção 4.8 esta RAM com a frequência de "rara".

Portanto, considerando os dados apresentados no RPS, o PRAC considerou que as alterações à Informação do Produto dos medicamentos contendo perindopril, são justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

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

O CMDh conclui que a(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado dos medicamentos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo perindopril 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** (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)>

## Resumo das Características do Medicamento

A advertência deve ser revista como se segue:

- Seção 4.4

Hipersensibilidade / angioedema

O uso concomitante de inibidores de mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus).

Os doentes tratados concomitantemente com inibidores da mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) podem ter um risco aumentado de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5).

- Seção 4.5

Deve ser adicionadas duas interações como se segue:

### Racecadotril

Os inibidores da ECA (por exemplo perindopril) são conhecidos por causar angioedema. Este risco pode estar aumentado quando utilizado concomitantemente com racecadotril (um medicamento usado no tratamento da diarreia aguda).

### Inibidores da mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus)

Os doentes tratados concomitantemente com inibidores da mTOR podem ter um risco aumentado de angioedema (ver secção 4.4)

- Seção 4.8

A reação adversa seguinte deve ser adicionada sob a Classe de Sistema de Órgãos - Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas com uma frequência rara:

### Agravamento da psoríase

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo** (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar X:

**Se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes, o risco de angioedema está aumentado:**

- Racecadotril (usado para tratar a diarreia)
- Sirolímus, everolímus, temsirolímus e outros medicamentos que pertençam à classe denominada por inibidores da mTOR (usado para evitar a rejeição de órgãos transplantados)

(...)

Outros medicamentos e X

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.



O tratamento com X pode ser afetado por outros medicamentos. O seu médico pode ter que alterar a sua dose e/ou tomar outras medidas.

(...)

- **Medicamentos que são frequentemente utilizados no tratamento da diarreia (racecadotril) ou medicamentos para evitar a rejeição dos órgãos transplantados (sirolímus, everolímus, temsirolímus e outros medicamentos pertencentes à classe denominada por inibidores da mTOR). Ver secção “advertências e precauções”**

(...)

4. Efeitos secundários possíveis

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

**Agravamento da psoríase.**

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

### Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em junho 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	6 agosto 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA <sub>IN</sub> pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	5 outubro 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 Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru perindopril, concluziile științifice sunt următoarele:

Ca urmare a analizei cumulate a cazurilor de utilizare concomitentă a perindoprilului cu racecadotril și inhibitori de mTOR, PRAC a concluzionat că datele furnizate susțin dovezile potrivit cărora interacțiunile, în ambele cazuri, pot duce la apariția angioedemului. Deși a confirmat numărul redus al cazurilor raportate în eventualitatea utilizării concomitente a perindoprilului cu racecadotril, Comitetul a convenit că modificările aduse punctelor 4.4 și 4.5 din RCP sunt justificate pentru interacțiunea inhibitori mTOR/perindopril și pentru punctul 4.5 privind interacțiunea racecadotril/perindopril. În plus, PRAC a remarcat faptul că, în urma acestei analize cumulate, exacerbarea psoriazisului a fost observată la utilizarea medicamentelor care conțin perindopril și, prin urmare, consideră că este necesară actualizarea punctului 4.8 cu această reacție adversă cu frecvență "rară".

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuite, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin perindopril au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru perindopril, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin perindopril este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

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 perindopril 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 medicament pentru medicamentele autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament**  
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~țâiat~~)

## **Rezumatul caracteristicilor produsului**

O atenționare trebuie revizuită după cum urmează :

- Punctul 4.4

Hipersensibilitate/angioedem

**Administrarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamare a căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie ) (vezi pct. 4.5).**

- Punctul 4.5

Două interacțiuni trebuie adăugate după cum urmează:

**Racecadotril**

**Se cunoaște faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindopril) provoacă angioedem. Acest risc poate fi crescut atunci când sunt administrați concomitent cu racecadotril (un medicament utilizat împotriva diareei acute).**

**Inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).**

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe - Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, cu frecvență rară:

**Agravare a psoriazisului.**

## **Prospect**

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua X:

- **dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, riscul de apariție a angioedemului este crescut:**

**- racecadotril (utilizat pentru tratamentul diareei)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus și alte medicamente care aparțin clasei numite inhibitori ai mTOR (utilizate pentru a evita respingerea organelor transplantate)**

[..]

X împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Tratamentul cu X poate fi afectat de alte medicamente. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție. Acestea includ:

[..]

- medicamente administrate cel mai frecvent pentru tratamentul diareei (racecadotril) sau pentru a evita respingerea organelor transplantate (sirolimus, everolimus, temsirolimus și alte medicamente care aparțin clasei numite inhibitori ai mTOR). Vezi punctul "Atenționări și precauții"

[..]

Reacții adverse posibile:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

**agravare a psoriazisului**



### **Anexa III**

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

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Iunie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	6 August 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	5 Octombrie 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 perindopril sú vedecké závery nasledovné:

Na základe kumulatívneho prieskumu súbežného užívania perindoprilu s racekadotrilom a inhibítorom mTOR dospel Výbor PRAC k záveru, že predložený súbor informácií nasvedčuje interakciám, ktoré môžu v oboch prípadoch viesť k angioedému. Aj keď treba pripustiť, že počet prípadov súbežného užívania perindoprilu s racekadotrilom je nízky, Komisia súhlasí s tým, že úpravy v častiach 4.4 a 4.5 Súhrnu charakteristických vlastností lieku sú oprávnené pre interakciu inhibítor mTOR/perindopril a v časti 4.5 týkajúce sa interakcie racekadotril/perindopril. Navyše, PRAC taktiež zaznamenal, že v kumulatívnom prieskume liekov s obsahom perindoprilu boli pozorované prípady zhoršenia psoriázy, a preto je toho názoru, že je potrebné doplniť tento nežiaduci účinok v časti 4.8 s frekvenciou „zriedkavé“.

Preto vzhľadom na údaje predložené v prehodnotenom PSUR Výbor PRAC rozhodol, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich perindopril boli oprávnené.

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

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii lieku**

Na základe vedeckých záverov pre perindopril je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo(á) perindopril je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

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

## **Príloha II**

**Zmeny v informácii o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek  
(lieky)**

**Zmeny, ktoré majú byť vykonané v príslušných častiach informácie o lieku (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý) >**

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

Upozornenie sa má upraviť nasledovne:

- Časť 4.4

Precitlivosť/angioedém

**Súbežné použitie inhibítorov mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)  
Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).**

- Časť 4.5

Dve interakcie sa majú pridať nasledovne:

**Racekadotril**

**ACE inhibítory (napr. perindopril) sú známe tým, že môžu spôsobiť angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke).**

**Inhibitory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4)**

- Časť 4.8

Nasledujúci nežiaduci účinok sa má pridať do triedy orgánových systémov (TOS) Poruchy kože a podkožného tkaniva so zriedkavou frekvenciou:

**Zhoršenie psoriázy**

#### **Písomná informácia pre používateľa**

Upozornenia a opatrenia

Porozprávajte sa, prosím, pred užívaním X s vaším lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou:

**ak užívate akýkoľvek z nasledujúcich liekov, riziko angioedému je zvýšené:**

**- racekadotril (používaný na liečbu hnačky)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus a iné lieky patriace do triedy nazývanej inhibitory mTor (používané na predchádzanie odmietnutia transplantovaných orgánov)**

[..]

Iné lieky a X

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Liečba X môže byť ovplyvnená inými liekmi. Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia. Tieto zahŕňajú:

[..]

**- lieky, ktoré sú najčastejšie používané na liečbu hnačky (racekadotril) alebo aby sa predišlo odmietnutiu transplantovaných orgánov (sirolimus, everolimus, temsirolimus a iné lieky patriace do triedy nazývanej inhibitory mTor). Pozri časť "Upozornenia a opatrenia"**

[..]

Možné vedľajšie účinky:

Zriedkavé (môžu postihovať najviac 1 z 1 000 ľudí):

**Zhoršenie psoriázy**

### **Príloha III**

#### **Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**



## Časový harmonogram na vykonanie stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Jún 2016 na zasadnutí skupiny CMDh
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	6. august 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	5. október 2016

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (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 perindopril so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Po kumulativnem pregledu posameznih primerov sočasne uporabe perindoprila in racekadotriila ter perindoprila in zaviralca mTOR je odbor PRAC zaključil, da razpoložljiv nabor podatkov podpira dokaze o medsebojnem delovanju, ki lahko v obeh primerih vodi do angioedema. Čeprav odbor priznava, da je število poročil v primeru sočasnega jemanja perindoprila in racekadotriila majhno, se strinja, da so potrebne dopolnitve poglavij 4.4 in 4.5 SPC glede medsebojnega delovanja med zaviralcem mTOR in perindoprilom ter dopolnitve poglavja 4.5 glede medsebojnega delovanja med racekadotrilom in perindoprilom. Odbor PRAC je poleg tega ugotovil, da je iz omenjenega kumulativnega pregleda razvidno tudi poslabšanje psoriaze v povezavi z jemanjem zdravil, ki vsebujejo perindopril, in je zato mnenja, da je potrebna dopolnitev poglavja 4.8 z omenjenim neželenim učinkom s pogostnostjo 'redki'.

Odbor PRAC ob upoštevanju podatkov, predstavljenih v pregledanem PSUR, zato meni, da so potrebne spremembe podatkov za zdravila, ki vsebujejo perindopril.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za perindopril skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) perindopril, 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 so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo perindopril, 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(-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**

Opozorilo je potrebno spremeniti kot sledi:

- Poglavlje 4.4

Preobčutljivost in angioedem

**Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**  
**Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5).**

- Poglavlje 4.5

Dodati je treba dve interakciji, kot sledi:

### **Racekadotril**

**Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (zdravila za zdravljenje akutne diareje).**

### **Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).**

- Poglavlje 4.8

Pod razred organskega sistema Bolezni kože in podkožja je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo 'redki':

### **Poslabšanje psoriaze**

## **Navodilo za uporabo**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila X se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

**če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, se poveča tveganje za angioedem:**

**- racekadotril (ki se uporablja za zdravljenje driske)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus ali druga zdravila, ki spadajo v skupino tako imenovanih zaviralcev mTOR (ki se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve presajenih organov)**

[..]

Druga zdravila in zdravilo X

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Na zdravljenje z zdravilom X lahko vplivajo druga zdravila. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe, če jemljete:

[..]

**- zdravilo, ki se običajno uporablja za zdravljenje driske (racekadotril) ali zdravila za preprečevanje zavrnitve presajenih organov (sirolimus, everolimus, temsirolimus in druga zdravila iz skupine tako imenovanih zaviralcev mTOR). Glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".**

[..]

Možni neželeni učinki:

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

**poslabšanje luskavice (psoriaz)**

### **Priloga III**

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

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junij 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	06.08.2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	05.10.2016



## **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 perindopril dras följande vetenskapliga slutsatser:

Efter en kumulativ genomgång över samtidig användning av perindopril respektive racekadotril och mTOR-hämmare, drar PRAC slutsatsen att det medföljande datasetet ger belegg för interaktioner som i båda fallen kan leda till angioödem. Kommitén erkänner det låga antalet ärenderapporter över samtidig användning av perindopril och racekadotril och är enig i att det behöver göras ändringar i avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén gällande mTOR-hämmare/perindopril interaktion och i avsnitt 4.5 gällande racekadotril/perindopril interaktion. Därtill noterade PRAC att en försämring av psoriasis kunde ses i den kumulativa genomgången vid användning av läkemedel som innehåller perindopril och PRAC anser därför att denna biverkning ska läggas till avsnitt 4.8 med frekvensen "sällsynta".

Mot bakgrunden av de data som presenterats i PSUR genomgången, anser PRAC att det finns behov för ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller perindopril.

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

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för perindopril anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller perindopril 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 perindopril 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**

En varning ska ändras enligt följande:

- Avsnitt 4.4

Överkänslighet/angioödem

**Samtidig användning av mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) Patienter som samtidigt behandlas med mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan ha ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5).**

- Avsnitt 4.5

Två interaktioner ska läggas till enligt följande:

### **Racekadotril**

**Det är känt att ACE-hämmare (t.ex. perindopril) kan orsaka angioödem. Risken kan vara förhöjd vid samtidig användning av racekadotril (ett läkemedel som används mot akut diarré).**

### **mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

**Patienter som samtidigt behandlas med mTOR-hämmare kan ha ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4)**

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklass Hud och subkutan vävnad med frekvensen sällsynta:

### **Förvärring av psoriasis**

### **Bipacksedel**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar X:

**om du tar något av följande läkemedel är risken för angioödem förhöjd:**

**- racekadotril, (används för att behandla diarré)**

**- sirolimus, everolimus, temsirolimus och andra läkemedel som hör till gruppen så kallade mTOR-hämmare (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ)**

[..]

Andra läkemedel och X

Tala om för läkare eller apotekspersonalen om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Behandling med X kan påverkas av andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder. Dessa inkluderar:

[..]

**- läkemedel som vanligtvis används för att behandla diarré (racekadotril) eller för att förhindra avstötning av transplanterade organ (sirolimus, everolimus, temsirolimus och andra läkemedel som hör till gruppen så kallade mTOR-hämmare). Se avsnitt "Varningar och försiktighet"**

[..]

Eventuella biverkningar:

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

**förvärring av psoriasis**

### **Bilaga III**

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

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juni 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	6 augusti 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	5 oktober 2016