



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

05 January 2016  
EMA/1813/2016  
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: trandolapril/verapamil

Procedure no.: PSUSA/00003005/201503



## **Annex I**

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

## **Scientific conclusions**

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

Results of a published clinical study (Härtter et al<sup>1</sup>) and data provided by the MAH have shown that the bioavailability of dabigatran was markedly increased when co-administered with verapamil. The greatest effect was observed with a single dose of verapamil 120 mg immediate-release given one hour before a single dose of dabigatran, however the magnitude of this change differs depending on timing of administration and formulation of verapamil. The data provided is sufficient evidence to include information relevant to extended release formulations of verapamil in the product information for trandolapril/verapamil, where close clinical surveillance should be recommended when verapamil is combined with dabigatran and particularly in the occurrence of bleeding, notably in patients having a mild to moderate renal impairment.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing trandolapril/verapamil were warranted.

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013;75(4):1053-62.

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

On the basis of the scientific conclusions for trandolapril/verapamil the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) trandolapril/verapamil is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing trandolapril/verapamil are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

## **Annex II**

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

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

- Section 4.5

A warning should be added as follows:

**Concomitant administration of verapamil with dabigatran is expected to result in increased dabigatran plasma concentrations. Caution should be exercised due to the risk of bleeding. When dabigatran etexilate (150 mg) was co-administered with oral verapamil, the C<sub>max</sub> and AUC of dabigatran were increased but magnitude of this change differs depending on timing of administration and formulation of verapamil. Dabigatran exposure was increased with administration of verapamil 240 mg extended-release (increased of C<sub>max</sub> by about 90 % and AUC by about 70 %).**

**Close clinical surveillance is recommended when verapamil is combined with dabigatran etexilate and particularly in the occurrence of bleeding, notably in patients having a mild to moderate renal impairment.**

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

- Other medicines and <Product name>

Other medicines that may react with <Product name>:

- **dabigatran (medicine to prevent the formation of blood clots)**

### **Annex III**

**Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	November 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	2 January 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	2 March 2016

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



## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за трандолаприл/верапамил научните заключения са, както следва:

Резултатите от публикувано клинично проучване (Härtter и сътр.<sup>1</sup>) и данните, предоставени от ПРУ, показват, че бионаличността на дабигатран е значително повишена при едновременно приложение с верапамил. Най-голям ефект се наблюдава при единична доза 120 mg верапамил с незабавно освобождаване, приложена един час преди единична доза дабигатран. Величината на тази промяна обаче зависи от момента на прилагане и формата на верапамил. Предоставените данни представляват достатъчно доказателство за включване на информация, която се отнася за формите на верапамил с удължено освобождаване, в продуктовата информация за трандолаприл/верапамил, където трябва да се препоръча стриктно клинично наблюдение при комбиниране на верапамил с дабигатран и по-конкретно при появата на кървене, най-вече при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Затова с оглед на данните, представени в разгледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи трандолаприл/верапамил, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(4): 1053-62.

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

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

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

## **Приложение II**

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (**новият текст е** подчертан и изпъкнал, **изтритият текст е** задраскан)

Точка 4.5

Трябва да се добави следното предупреждение:

**Очаква се едновременното приложение на верапамил с дабигатран да доведе до повишени плазмени концентрации на дабигатран. Трябва да се подхожда с повишено внимание поради риск от кървене. При едновременно приложение на дабигатран етексилат (150 mg) с перорален верапамил  $C_{max}$  и AUC на дабигатран се повишават, но величината на това изменение е различна в зависимост от момента на приложение и формата на верапамил. Експозицията на дабигатран се повишава при приложение на 240 mg верапамил с удължено освобождаване (повишение на  $C_{max}$  с около 90% и на AUC с около 70%).**

**Препоръчва се внимателно клинично наблюдение при комбиниране на верапамил с дабигатран етексилат и особено при наличие на кървене, най-вече при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (**новият текст е подчертан и изпъкнал**, изтритият текст е задраскан Други лекарства и X

Други лекарства, които може да взаимодействат с X:

- **дабигатран (лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци)**

**Приложение III**  
**График за прилагане на настоящото становище**

## График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	ноември 2015 г на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	02 януари 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	02 март 2016 г.

## **Příloha I**

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

## **Vědecké závěry**

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

Výsledky publikované klinické studie (Härtter et al<sup>1</sup>) a údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci prokázaly, že biologická dostupnost dabigatranu se výrazně zvýšila při současném podání s verapamilem. Největší účinek byl pozorován při podání jedné dávky 120 mg verapamilu s okamžitým uvolňováním jednu hodinu před podáním jedné dávky dabigatranu, nicméně zvýšení biologické dostupnosti se liší v závislosti na načasování podání a na lékové formě verapamilu. Předložené údaje jsou dostatečným důkazem pro zahrnutí informací o verapamilu s prodlouženým uvolňováním i do údajů o přípravku léčivého přípravku obsahujícího trandolapril/verapamil. V údajích o přípravku má být doporučeno pečlivé sledování pacientů při kombinaci verapamilu s dabigatranem, zejména při výskytu krvácení a to zvláště u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

S ohledem na údaje předložené v hodnotících zprávách PSUR se výbor PRAC domnívá, že změny v údajích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující trandolapril/verapamil jsou oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(4): 1053-62.

## **Zdůvodnění pro změnu v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se trandolaprilu/verapamilu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivé látky trandolapril/verapamil je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

## **Příloha II**

### **Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky**



**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku** (nový text **podtržen a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

- Bod 4.5

Má být přidáno následující upozornění:

**Při současném podání verapamilu s dabigatranem se očekává zvýšení plazmatické koncentrace dabigatranu. Vzhledem k riziku krvácení je zapotřebí zvýšená opatrnost. Při současném podání dabigatran-etexilátu (150 mg) a perorálního verapamilu se zvýšila  $C_{max}$  a AUC dabigatranu, avšak rozsah této změny se lišil v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu. Expozice dabigatranu se zvýšila při podání verapamilu 240 mg s prodlouženým uvolňováním (zvýšení  $C_{max}$  přibližně o 90 % a AUC přibližně o 70 %).**

**Při kombinaci verapamilu s dabigatran-etexilátem se doporučuje pacienty pečlivě sledovat, zejména při výskytu krvácení a to zvláště u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.**

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

- Další léčivé přípravky a <název přípravku>

Další léčivé přípravky, které mohou reagovat s <název přípravku>:

- **dabigatran (lék na prevenci vzniku krevních sraženin)**

### **Příloha III**

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

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	2. ledna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. března 2016

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse**

## **Videnskabelige konklusioner**

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

Resultaterne af det publicerede kliniske studie (Härtter et al<sup>1</sup>) og de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har leveret, har vist, at dabigatrans biotilgængelighed var markant forhøjet, når dabigatran blev administreret samtidigt med verapamil. Den største virkning sås med en enkelt dosis verapamil på 120 mg til umiddelbar frigivelse givet en time før en enkelt dosis dabigatran, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamilformuleringen. De leverede data er tilstrækkelig evidens for at inkludere oplysninger vedrørende formuleringer af verapamil til forlænget frigivelse i produktinformationen om trandolapril/verapamil, hvor tæt klinisk overvågning anbefales, når verapamil kombineres med dabigatran og især ved opståede blødninger, særligt hos patienter, der har let til moderat nedsat nyrefunktion.

I betragtning af de foreliggende data i den(de) gennemgåede PSUR('er) anså PRAC det derfor for berettiget at ændre produktinformationen for lægemidler, der indeholder trandolapril/verapamil.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

<sup>1</sup>Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4):1053-62.

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

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

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

## **Bilag II**

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

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst understreget og med fed, slettet tekst gennemstreget)

- Punkt 4.5

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

**Samtidig administration af verapamil og dabigatran forventes at medføre forhøjede koncentrationer af dabigatran i plasma. Der skal udvises forsigtighed på grund af risikoen for blødninger. Når dabigatranetexilat (150 mg) blev administreret samtidigt med oral verapamil, var  $C_{max}$  og AUC for dabigatran forhøjede, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamilformuleringen. Eksponeringen for dabigatran blev forhøjet med administration af 240 mg verapamil til forlænget frigivelse ( $C_{max}$  var forhøjet med ca. 90 % og AUC med ca. 70 %).**

**Tæt klinisk overvågning anbefales, når verapamil kombineres med dabigatranetexilat og især ved opståede blødninger, særligt hos patienter, der har let til moderat nedsat nyrefunktion.**

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

- Brug af anden medicin sammen med X

Andre lægemidler, der kan reagere sammen med X:

= **dabigatran (lægemiddel, der forebygger dannelse af blodpropper)**

### **Bilag III**

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



## Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde november 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	02.01.2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	02.03.2016

## **Anhang I**

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

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

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

Die Ergebnisse einer veröffentlichten klinischen Studie (Härtter et al<sup>1</sup>) und die vom Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellten Daten zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von Dabigatran bei einer gemeinsamen Verabreichung mit Verapamil deutlich höher war. Die stärkste Wirkung wurde mit einer Einzeldosis Verapamil 120 mg mit sofortiger Freisetzung, die eine Stunde vor einer Einzeldosis Dabigatran eingenommen wurde, beobachtet. Die Größenordnung dieser Veränderung ändert sich jedoch abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und Darreichungsform von Verapamil. Die zur Verfügung gestellten Daten reichen aus, um Informationen, die für retardierende Darreichungsformen von Verapamil relevant sind, in die Produktinformation für Trandolapril/Verapamil aufzunehmen, wobei eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen ist, wenn Verapamil mit Dabigatran kombiniert wird, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, vor allem bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung.

Im Hinblick auf den/die überprüften regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht(e) erachtete der PRAC, dass die Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Trandolapril/Verapamil enthalten, berechtigt seien.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(4): 1053-62.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Trandolapril/Verapamil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Trandolapril/Verapamil enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv 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 Trandolapril/Verapamil enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

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

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

- Abschnitt 4.5

Folgende Warnung sollte hinzugefügt werden:

Die zeitgleiche Gabe von Verapamil mit Dabigatran führt voraussichtlich zu höheren Konzentrationen von Dabigatran im Blut. Aufgrund eines Blutungsrisikos ist Vorsicht geboten. Wenn Dabigatranetexilat (150 mg) zusammen mit einer oralen Gabe von Verapamil verabreicht wird, waren die C<sub>max</sub>- und AUC-Werte von Dabigatran erhöht. Die Größenordnung dieser Veränderung ändert sich jedoch abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und Darreichungsform von Verapamil. Die Wirkung von Dabigatran war mit einer Verabreichung von retardierendem Verapamil 240 mg erhöht (C<sub>max</sub> ca. 90 % erhöht, AUC ca. 70 %).

Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Verapamil mit Dabigatranetexilat kombiniert wird, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, vor allem bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung.

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

- Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Andere Arzneimittel, die mit X reagieren:

- Dabigatran (Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln)

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

## Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	02.01.2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02.03.2016

## **Παράρτημα Ι**

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



## **Επιστημονικά πορίσματα**

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

Αποτελέσματα δημοσιευμένης κλινικής μελέτης (Härtter et al<sup>1</sup>) και δεδομένα που παρασχέθηκαν από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (MAH) έχουν καταδείξει ότι η βιοδιαθεσιμότητα της δαβιγατράνης ήταν σημαντικά αυξημένη κατά τη συγχορήγηση με βεραπαμίλη. Η μεγαλύτερη επίδραση παρατηρήθηκε με μονή δόση βεραπαμίλης 120 mg άμεσης αποδέσμευσης που χορηγήθηκε μία ώρα πριν από μονή δόση δαβιγατράνης, ωστόσο ο βαθμός αυτής της αύξησης διαφέρει ανάλογα με τη χρονική στιγμή χορήγησης και τη σύνθεση της βεραπαμίλης. Τα δεδομένα που παρασχέθηκαν αποτελούν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για την περίληψη πληροφοριών σχετικά με συνθέσεις παρατεταμένης αποδέσμευσης της βεραπαμίλης στις πληροφορίες προϊόντος για την τραντολαπρίλη/βεραπαμίλη, όπου θα πρέπει να συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση όταν η βεραπαμίλη συνδυάζεται με δαβιγατράνη, και κυρίως στην περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Συνεπώς, βάσει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στα αναθεωρημένα PSURs, η PRAC έκρινε ότι ο αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τραντολαπρίλη/βεραπαμίλη ήταν βάσιμες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(4): 1053-62.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας (αδειών) κυκλοφορίας**

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

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

## **Παράρτημα ΙΙ**

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

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονους χαρακτήρες, διεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)**

- Παράγραφος 4.5

Θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη προειδοποίηση:

**Η ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης με δαβιγατράνη αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Όταν συγχορηγήθηκε ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg) με από του στόματος βεραπαμίλη, το  $C_{max}$  και το AUC της δαβιγατράνης αυξήθηκαν, ωστόσο ο βαθμός αυτής της αύξησης διαφέρει ανάλογα με τη χρονική στιγμή της χορήγησης και τη σύνθεση της βεραπαμίλης. Η έκθεση της δαβιγατράνης αυξήθηκε με τη χορήγηση βεραπαμίλης 240 mg παρατεταμένης απελευθέρωσης (αύξηση του  $C_{max}$  κατά περίπου 90% και του AUC κατά περίπου 70%).**

**Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση όταν η βεραπαμίλη συνδυάζεται με ετεξιλική δαβιγατράνη, και ιδίως στην περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, κυρίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονους χαρακτήρες, διεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)**

- Άλλα φάρμακα και X

Άλλα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδρούν με το X:

- **δαβιγατράνη (φάρμακο για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος)**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

## Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	02/01/2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	02/03/2016

## **Anexo I**

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

## **Conclusiones científicas**

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

Los resultados de un estudio clínico publicado (Härtter et al<sup>1</sup>) y los datos proporcionados por el TAC han indicado que la biodisponibilidad de dabigatrán aumentó considerablemente cuando se administró conjuntamente con verapamilo. El efecto más relevante se observó con una dosis de 120 mg de verapamilo de liberación inmediata administrada una hora antes de una dosis única de dabigatrán; no obstante, la magnitud de este cambio varía en función del momento de la administración y la formulación del verapamilo. Los datos proporcionados representan una evidencia suficiente para incorporar información relativa a las formulaciones de liberación prolongada de verapamilo en la información del producto trandolapril/verapamilo, donde se debe recomendar un estrecho seguimiento clínico cuando se combine verapamilo con dabigatran y, especialmente, en caso de hemorragia, sobre todo en los pacientes que padecen insuficiencia renal leve a moderada.

Por tanto, a la luz de los datos presentados en el/los IPS(s) revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen trandolapril/verapamilo estaban justificados.

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

## **Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para trandolapril/verapamilo, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) trandolapril/verapamilo es favorable 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 trandolapril/verapamilo y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

## **Anexo II**

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



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

- Sección 4.5

Se debe incluir la siguiente advertencia:

**Se espera que la administración concomitante de verapamilo con dabigatrán provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Se debe actuar con precaución debido al riesgo de hemorragia. Cuando se administró etexilato de dabigatrán (150 mg) de forma conjunta con verapamilo oral, la C<sub>max</sub> y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio varía en función del momento de la administración y la formulación del verapamilo. La exposición a dabigatrán aumentó tras la administración de 240 mg de verapamilo de liberación prolongada (la C<sub>max</sub> aumentó en torno al 90 % y el AUC aumentó alrededor de un 70 %).**

**Se recomienda un estrecho seguimiento clínico cuando se combine el verapamilo con dabigatrán y, especialmente, en caso de hemorragia, sobre todo en los pacientes que padecen insuficiencia renal leve a moderada.**

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

- Uso de X con otros medicamentos

Otros medicamentos que pueden reaccionar con X:

- **dabigatrán (medicamento para prevenir la formación de coágulos sanguíneos)**

### **Anexo III**

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

## Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en noviembre de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	02/01/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02/03/2016

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet trandolapriili/verapamiili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Avaldatud kliinilise uuringu tulemused (Härtter et al<sup>1</sup>) ja müügiloa hoidja edastatud andmed näitasid, et dabigatraani biosaadavus tõusis verapamiiliga koos manustamisel märgatavalt. Suurimat mõju täheldati, kui üks tund enne dabigatraani ühekordset annust manustati verapamiili toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi ühekordne 120 mg annus, aga selle muutuse suurusjärg erineb olenevalt verapamiili manustamise ajast ja ravimvormist. Toodud andmed on piisav tõendusmaterjal, et lisada trandolapriili/verapamiili ravimiteabesse verapamiili toimeainet aeglustatult vabastavate ravimvormide kohta soovitus, et verapamiili kombineerimisel dabigatraaniga on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, eriti veritsuse tekke korral, mis on tõenäolisem kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et läbivaadatud perioodilis(t)es ohutusaruandes/-aruannetes esitatud andmete alusel on põhjendatud trandolapriili/verapamiili sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabe muutmine.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

Trandolapriili/verapamiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeaineid trandolapriil/verapamiil sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

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

## **II lisa**

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

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

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Verapamiili koosmanustamine dabigatraaniga põhjustab eeldatavalt dabigatraani plasmakontsentratsioonide tõusu. Veritsuse ohu tõttu tuleb olla ettevaatlik. Dabigatraaneteksilaaadi (150 mg) manustamisel koos suukaudse verapamiiliga suurenesid dabigatraani maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kõvera alune pindala (AUC), aga selle muutuse suurusjärg erineb olenevalt verapamiili manustamise ajast ja ravimvormist. Dabigatraani kontsentratsioon suurenes 240 mg verapamiili toimeainet aeglustatult vabastava ravimvormi manustamisel ( $C_{max}$  suurenes ligikaudu 90% ja AUC ligikaudu 70%).**

**Verapamiili kombineerimisel dabigatraaneteksilaaadiga on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, eriti veritsuse tekke korral, mis on tõenäolisem kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.**

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

- Muud ravimid ja X

Muud ravimid, mis võivad reageerida X:

- **dabigatraan (verehüüvete tekke vältimiseks kasutatav ravim)**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**



### Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. a novembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	02/01/2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02/03/2016

## **Liite I**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet  
myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt trandolapriilia/verapamiilia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Julkaistun kliinisen tutkimuksen (Härtter et al<sup>1</sup>) tulokset ja myyntiluvan haltijan antamat tiedot osoittivat, että dabigatranin hyötyosuus suureni merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti verapamiilin kanssa. Suurin vaikutus havaittiin, kun 120 mg:n kerta-annos välittömästi vapautuvaa verapamiilia annettiin yhtä tuntia ennen dabigatranin kerta-annosta. Tämän muutoksen suuruus vaihtelee kuitenkin verapamiilin antoajankohdan ja lääkemuodon mukaan. Saadut tiedot ovat riittävä näyttö sen tueksi, että verapamiilin depotlääkemuotoja koskevat tiedot on sisällytettävä trandolapriilin/verapamiilin valmistetietoihin. Valmistetiedoissa on suositeltava tarkkaa kliinistä seuranta, kun verapamiilia annetaan yhdistelmähoitona dabigatranin kanssa ja etenkin verenvuodon esiintyessä ja eritoten potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Muutetuissa määräaikaisissa turvallisuusraporteissa esitettyjen tietojen perusteella PRAC katsoi näin ollen, että muutokset trandolapriilia/verapamiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat aiheellisia.

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

<sup>1</sup> Härtter, S.; Sennewald, R.; Nehmiz, G.; Reilly, P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75 (4): 1053–62.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Trandolapriilia/verapamiilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että trandolapriilia/verapamiilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

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

- Kohta 4.5

Seuraava varoitus on lisättävä:

**On odotettavissa, että verapamiilin samanaikainen anto dabigatraanin kanssa suurentaa dabigatraanin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava verenvuotoriskin takia. Kun dabigatraanieteksilaattia (150 mg) annettiin samanaikaisesti suun kautta annettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenivat. Tämän muutoksen suuruus vaihtelee kuitenkin verapamiilin antoajankohdan ja lääkemuodon mukaan. Dabigatraanialtistus suureni, kun verapamiilia annettiin 240 mg depotvalmisteena ( $C_{max}$ -arvo suureni noin 90 % ja AUC-arvo noin 70 %).**

**Tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan, kun verapamiilia annetaan yhdistelmähoitona dabigatraanieteksilaatin kanssa ja etenkin verenvuodon esiintyessä ja eritoten potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.**

**Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset** (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti ~~yliviivattu~~)

- Muut lääkevalmisteet ja X

Muut lääkevalmisteet, jotka saattavat reagoida X kanssa:

- **dabigatraani (lääke, joka estää veritulppien muodostumista)**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous marraskuussa 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	02.01.2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	02.03.2016

## **Annexe I**

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



## **Conclusions scientifiques**

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

Les résultats d'une étude clinique publiée (Härtter et al<sup>1</sup>) et les données fournies par le TAMM ont montré que la biodisponibilité du dabigatran était fortement augmentée en cas d'administration concomitante avec le vérapamil. L'effet le plus important a été observé avec une dose unique de vérapamil 120 mg à libération immédiate administrée une heure avant une dose unique de dabigatran ; cependant, l'importance de ce changement diffère en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. Les données fournies constituent une preuve suffisante pour que les informations pertinentes sur les formes à libération prolongée de vérapamil soient incluses dans les informations sur le produit trandolapril/vérapamil, lesquelles doivent recommander une surveillance étroite lorsque le vérapamil est co-administré avec le dabigatran et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles dans le(s) PSUR(s) révisés, le PRAC a considéré que les modifications relatives aux informations sur le produit pour les médicaments contenant du trandolapril/vérapamil étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

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

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

## **Annexe II**

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

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

- Rubrique 4.5

Une mise en garde doit être ajoutée :

**L'administration concomitante de vérapamil et de dabigatran peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran. Des précautions doivent être prises étant donné le risque de saignement. Lorsque le dabigatran étexilate (150 mg) a été co-administré avec le vérapamil par voie orale, la C<sub>max</sub> et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. L'exposition au dabigatran a augmenté en cas d'administration concomitante de vérapamil 240 mg à libération prolongée (augmentation de la C<sub>max</sub> d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %).**

**Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran étexilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.**

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

- Autres médicaments et X

Autres médicaments pouvant interagir avec X :

- **dabigatran (médicament destiné à prévenir la formation de caillots sanguins)**

### **Annexe III**

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

## Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Novembre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	02/01/2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	02/03/2016

**Dodatak I**

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

## **Znanstveni zaključci**

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

Rezultati objavljenog kliničkog ispitivanja (Härtter et al<sup>1</sup>) i podaci koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet pokazali su da je bioraspoloživost dabigatrana značajno povećana uz istodobnu primjenu s verapamilom. Najveći učinak uočen je s jednom dozom verapamila od 120 mg s trenutnim oslobađanjem uz primjenu jedan sat prije jedne doze dabigatrana, no veličina te promjene razlikuje se ovisno o vremenu primjene i formulaciji verapamila. Navedeni podaci dostatan su dokaz za uključivanje informacija relevantnih za formulacije verapamila s produljenim oslobađanjem u informacijama o lijeku za trandolapril/verapamil, u kojima se treba preporučiti pažljivo kliničko praćenje ako se verapamil kombinira s dabigatranom i posebice u slučaju pojave krvarenja, osobito u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

Stoga, s obzirom na podatke navedene u pregledanim PSUR-ovima, PRAC smatra da su promjene u informacijama o lijekovima koji sadrže trandolapril/verapamil opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4):1053-62.

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

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

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

## **Dodatak II**

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



Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisan tekst ~~precrtan~~)

- Dio 4.5

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

**Očekuje se da će istodobna primjena verapamila i dabigatrana prouzročiti povećane koncentracije dabigatrana u plazmi. Potrebno je oprez zbog rizika od krvarenja. U slučaju istodobne primjene dabigatraneteksilata (150 mg) i oralnog verapamila,  $C_{max}$  i AUC dabigatrana bili su povišeni, ali veličina te promjene razlikuje se ovisno o vremenu primjene i formulaciji verapamila. Izloženost dabigatranu bila je povećana uz primjenu verapamila s produljenim oslobađanjem u dozi od 240 mg (povećanje  $C_{max}$  za oko 90 % i AUC za oko 70 %).**

**Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje ako se verapamil kombinira s dabigatraneteksilatom i posebice u slučaju pojave krvarenja, osobito u bolesnika s blažim do umjerenim oštećenjem bubrega.**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisan tekst ~~precrtan~~)

- Ostali lijekovi i <Ime lijeka>

Ostali lijekovi koji mogu reagirati s <Ime lijeka>:

- dabigatran (lijek za sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka)



**Dodatak III**  
**Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u studenom 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	2. siječnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	2. ožujka 2016.

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a trandolaprilra/verapamilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Egy közzétett klinikai vizsgálat (Härtter et al<sup>1</sup>) eredményei és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szolgáltatott adatok azt mutatták, hogy a dabigatrán biohasznosulása jelentősen megnőtt verapamillal történő egyidejű beadás esetén. A legnagyobb hatást olyankor figyelték meg, amikor egyszeri 120 mg azonnali hatóanyag-leadású verapamil dózist adtak egy órával a dabigatrán egyszeri dózisa előtt, de a módosulás mértéke a beadás időzítésétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő. A benyújtott adatok elegendő bizonyítékul szolgálnak arra, hogy a trandolapril/verapamil kísérőirataiba bekerüljön a verapamil nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformáira vonatkozó információ, mely szerint szoros klinikai megfigyelés javasolt abban az esetben, ha a verapamilt dabigatránnal egyidejűleg alkalmazzák, különösen vérzés előfordulása esetén, főként az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben bemutatott adatok ismeretében a Farmakovigilanciái Kockázatértékelési Bizottság arra az álláspontra jutott, hogy a trandolapril/verapamilt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

A trandolaprilra/verapamilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a trandolapril/verapamil hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, trandolapril/verapamilt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket mostanában engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

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

**Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (új

szöveg: aláhúzva, félkövér betűvel, törölt szöveg: áthúzva)

- 4.5 pont

Hozzá kell adni az alábbi figyelmeztetést:

**A verapamil és dabigatrán egyidejű beadása várhatóan növeli a dabigatrán plazmakoncentrációját. A vérzés kockázata miatt óvatosan kell eljárni. Amikor dabigatrán-etexilátot (150 mg) együtt adtak be per os verapamillal, a dabigatrán maximális koncentrációja ( $C_{max}$ ) és expozíciója (AUC) megnövekedett, de a növekedés mértéke függ a verapamil gyógyszerformájától és a beadás időzítésétől. A dabigatrán expozíciója 240 mg nyújtott hatóanyag-leadású verapamil beadása esetén megnőtt (a  $C_{max}$  kb. 90%-kal, az AUC pedig kb. 70%-kal nőtt).**

**Szoros klinikai megfigyelés javasolt abban az esetben, ha a verapamilt dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák, különösen vérzés előfordulása esetén, főként az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.**

**A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (új szöveg: aláhúzva, félkövér betűvel, törölt szöveg: áthúzva)

- Egyéb gyógyszerek és a(z) <Gyógyszernév>

Egyéb gyógyszerek, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a(z) X gyógyszerrel:

- **dabigatrán hatóanyagú, vérrögképződést gátló gyógyszerek**



**III. melléklet**  
**Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. novemberi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. január 2.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. március 2.

## **Viðauki I**

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

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir trandolapríl/verapamíl eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Niðurstöður útgefinna klínískra rannsókna (Härtter et al<sup>1</sup>) og gögn frá markaðsleyfishafa hafa sýnt fram á að aðgengi dabigatrans jókst merkjanlega þegar það var gefið með verapamíli. Mest áhrif komu fram með einum skammti af verapamíli 120 mg með hraðri losun sem gefinn er einni klukkustund á undan einum skammti af dabigatran, umfang þessarar breytingar er hins vegar mismunandi eftir tímasetningu inngjafar og lyfjaformi verapamíls. Veitt gögn eru nægjanleg sönnun til að innifela upplýsingar sem tengjast forðalyfjaformi verapamíls í vöruupplýsingum fyrir trandolapríl/verapamíl, þar sem mæla ætti með nákvæmu klínísku eftirliti þegar verapamíl er samsett með dabigatran og sér í lagi komi til blæðinga, einkum hjá sjúklingum sem eru með væga til miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi.

Af þessum sökum taldi áhættumatsnefndin, með tilliti til þeirra upplýsinga sem koma fram í endurskoðuðum samantektum um öryggi lyfsins, vera tilefni til að gera breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda trandolapríl/verapamíl.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

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

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

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi.**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs** (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, eyddur texti gegnumstrikaður)

- Kafli 4.5

Eftirfarandi viðvörðun skal bætt við:

**Samtímis notkun verapamíls með dabigatrani mun væntanlega leiða til aukinnar plasmabéttni dabigatrans. Gæta skal varúðar vegna hættu á blæðingu. Þegar dabigatran etexilate (150 mg) var gefið með verapamíli um munn, jukust  $C_{max}$  og AUC dabigatrans, umfang þessarar breytingar er hins vegar mismunandi eftir tímasetningu inngjafar og lyfjaformi verapamíls. Útsetning dabigatrans jókst með inngjöf verapamíls 240 mg forðalyfi (aukning  $C_{max}$  um u.þ.b. 90% og AUC um u.þ.b. 70%).**

**Mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti þegar verapamíl er samsett með dabigatran etexilate og sér í lagi komi til blæðinga, einkum hjá sjúklingum sem eru með væga til miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi.**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils** (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, eyddur texti gegnumstrikaður)

- Notkun annarra lyfja samhliða X

Önnur lyf sem kunna að verka með X:

- dabigatran (lyf til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa)

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur nóvember 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	02/01/2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	02/03/2016



## **Allegato I**

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

## **Conclusioni scientifiche**

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

I risultati di uno studio clinico pubblicato (Härtter et al<sup>1</sup>) e i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno dimostrato un notevole aumento della biodisponibilità di dabigatran quando somministrato in concomitanza con verapamil. L'effetto massimo è stato osservato con una singola dose da 120 mg di verapamil a rilascio immediato somministrata un'ora prima di una singola dose di dabigatran, tuttavia l'entità della modificazione varia in base al tempo di somministrazione e alla formulazione di verapamil. I dati forniti costituiscono una prova sufficiente a includere, nelle informazioni sul medicinale per trandolapril/verapamil, informazioni pertinenti alle formulazioni di verapamil a rilascio prolungato, in cui si deve raccomandare un'attenta sorveglianza clinica quando si associa verapamil a dabigatran, in particolare in caso di sanguinamento, soprattutto nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Dunque, sulla base dei dati presentati nei PSUR esaminati, il PRAC ha considerato giustificate le modifiche alle informazioni sul medicinale per i medicinali che contengono trandolapril/verapamil.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su trandolapril/verapamil il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente(i) il principio attivo/i principi attivi trandolapril/verapamil sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

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

## **Allegato II**

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

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

- Paragrafo 4.5

È necessario aggiungere la seguente avvertenza:

**Si prevede che la somministrazione concomitante di verapamil e dabigatran induca un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. È necessaria cautela per il rischio di sanguinamento. Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato somministrato in concomitanza con verapamil orale, la C<sub>max</sub> e l'AUC di dabigatran sono aumentate, ma l'entità della modificazione varia in base al tempo di somministrazione e alla formulazione di verapamil. L'esposizione a dabigatran è aumentata con la somministrazione di 240 mg di verapamil a rilascio prolungato (aumento della C<sub>max</sub> del 90% circa e dell'AUC del 70% circa).**

**Si raccomanda un'attenta sorveglianza medica quando si associa verapamil a dabigatran etexilato, in particolare in caso di sanguinamento, soprattutto nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.**

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

- Altri medicinali e X

Altri medicinali che possono reagire con X:

- **dabigatran (medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue)**

## **Allegato III**

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

## Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	02/01/2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/03/2016

I priedas

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

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto trandolaprilio ir verapamilio derinio periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis paskelbto klinikinio tyrimo (Härtter et al.<sup>1</sup>) rezultatais ir registruotojo pateiktais duomenimis, nustatyta, kad biologinis dabigatrano prieinamumas ženkliai padidėjo kartu vartojant verapamilį. Didžiausias poveikis pastebėtas vartojant vienkartinę 120 mg greito atpalaidavimo verapamilio dozę, vartojamą vieną valandą prieš vienkartinę dabigatrano dozę, tačiau šio pokyčio dydis skiriasi atsižvelgiant į verapamilio vartojimo laiką ir formą. Pateikti duomenys yra pakankamas įrodymas, kad į trandolaprilio ir verapamilio derinio preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti informacijos, susijusios su pailginto atpalaidavimo verapamilio formomis, ir turi būti rekomenduojama atidi klinikinė priežiūra, kai verapamilis vartojamas kartu su dabigatranu, ypač atvejais, kai pasireiškia kraujavimas, ypač pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas.

Todėl remdamasis peržiūrėtais *PASP* pateiktais duomenimis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trandolaprilio ir verapamilio, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75(4):1053-62.

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

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

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



## **II priedas**

**Pagal nacionālīnē procedūrā registruoto (-u) vaistīnio (-iū) preparato (-u) informacīniū dokumentū pakeitīmai**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius** (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas ~~perbrauktas~~)

- 4.5 skyrius

Turi būti įtrauktas toliau nurodytas įspėjimas.

**Verapamilio vartojant kartu su dabigatranu, tikėtinas dabigatrano koncentracijos plazmoje padidėjimas. Būtina imtis atsargumo priemonių, nes kyla kraujavimo pavojus. Kai dabigatrano eteksilato (150 mg) buvo vartojama kartu su geriamuoju verapamilium, dabigatrano  $C_{max}$  ir AUC padidėjo, tačiau šio pokyčio dydis skiriasi atsižvelgiant į verapamilio vartojimo laiką ir formą. Dabigatrano poveikis padidėjo vartojant pailginto atpalaidavimo verapamilio 240 mg dozę ( $C_{max}$  padidėjo maždaug 90 %, o AUC – maždaug 70 %).**

**Rekomenduojama atidi klinikinė priežiūra, kai verapamilis vartojamas kartu su dabigatrano eteksilatu, ypač atvejais, kai pasireiškia kraujavimas, ypač pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas.**

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

- Kiti vaistai ir <Vaistinio preparato pavadinimas>

Kiti vaistai, kurie gali reaguoti su < Vaistinio preparato pavadinimas > :

- **dabigatranas (vaistas, apsaugantis nuo kraujo krešulių susidarymo)**

### **III priedas**

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

## Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-01-02
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-03-02

**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 trandolaprilu/verapamilu periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Publicēta klīniska pētījuma (*Härtter et al<sup>1</sup>*) rezultāti un reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtie dati liecina, ka dabigatrāna bioloģiskā pieejamība ievērojami paaugstinājās, lietojot to kopā ar verapamilu. Vislielākā iedarbība tika novērota, lietojot vienu tūlītējās darbības verapamila 120 mg devu vienu stundu pirms vienas dabigatrāna devas lietošanas, tomēr šīs izmaiņas apjoms ir atkarīgs no lietošanas laika un no verapamila zāļu formas. Sniegtie dati ir pietiekams pierādījums, lai trandolaprila/verapamila zāļu informācijā iekļautu informāciju, kas attiecas uz verapamila ilgstošās darbības zāļu formām, norādot, ka ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, lietojot verapamilu kopā ar dabigatrānu, un, jo īpaši, ja rodas asiņošana, galvenokārt pacientiem, kuriem ir viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi.

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītajā PADZ sniegtos datus, PRAC ir atzinusi par pamatotu ieviest izmaiņas tādu zāļu informācijā, kas satur trandolaprilu/verapamilu.

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.*2013; 75(4): 1053-62.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

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

## **II pielikums**

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

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos** (jaunais teksts – **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts – pārsvītrots)

- 4.5. apakšpunkts

Ir jāpievieno šāds brīdinājums:

**Paredzams, ka vienlaicīga verapamila un dabigatrāna lietošana var izraisīt dabigatrāna plazmas koncentrācijas paaugstināšanos. Asiņošanas riska dēļ ir jāievēro piesardzība. Lietojot dabigatrāna eteksilātu (150 mg) kopā ar iekšķīgi lietojamu verapamilu, dabigatrāna  $C_{max}$  un AUC rādītāji bija paaugstināti, taču šīs izmaiņas apjoms ir atkarīgs no verapamila lietošanas laika un zāļu formas. Dabigatrāna iedarbība palielinājās, lietojot 240 mg verapamila ilgstošās darbības zāļu formas ( $C_{max}$  palielinājās par aptuveni 90% un AUC – par aptuveni 70%).**

**Ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, lietojot verapamilu kopā ar dabigatrāna eteksilātu, un īpaši, ja rodas asiņošana, galvenokārt pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos** (jaunais teksts – **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts – pārsvītrots)

- Citas zāles un X

Citas zāles, kas var mijiedarboties ar X:

- **dabigatrāns (zāles, kas aizkavē asins trombu veidošanos)**



**III pielikums**

**Šīs nostājas ieviešanas grafiks**

## Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada novembris, <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	02/01/2016
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	02/03/2016

## **Anness I**

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

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

Riżultati ta' studju kliniku ppubblikat (Härtter et al<sup>1</sup>) u dejta pprovduta mill-MAH urew li l-bijodisponibilità ta' dabigatran żdiedet b'mod notevoli meta ngħata flimkien ma' verapamil. L-ikbar effetti ġie osservat b'doża waħda ta' verapamil 120 mg li jerġi l-mediċina fil-pront, li ngħata siegħa qabel doża waħda ta' dabigatran. Madankollu, il-kobor ta' din il-bidla jkun differenti skont il-ħin tal-ġoti u l-formulazzjoni ta' verapamil. Id-dejta pprovduta hi evidenza biżżejjed biex tiġi inkluża informazzjoni rilevanti għall-formulazzjonijiet ta' verapamil li jerġu l-mediċina b'mod estiż, fl-informazzjoni tal-prodott għal trandolapril/verapamil, fejn sorveljanza klinika mill-qrib għandha tiġi rakkomandata meta verapamil jiġi kkombinat ma' dabigatran u, b'mod partikulari metasseħħ fsada, speċjalment f'pazjenti li jkollhom indeboliment fil-funzjonament tal-kliwi minn ħafif sa moderat.

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

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Bijodisponibilità orali ta' dabigatran etexilate (Pradaxa) wara komedikazzjoni ma' verapamil f'individwi b'saħħithom. Br J Clin Pharmacol.2013;75(4):1053-62.

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal trandolapril/verapamil the CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) trandolapril/verapamil huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom trandolapril/verapamil huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali  
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (kitba ġdida **b'sinjal taħtha u b'tipa grassa**, kitba mħassra b'sinjal ġo fiha)

- Sezzjoni 4.5

Twissija għandha tiżdied kif ġej:

**L-għoti fl-istess ħin ta' verapamil ma' dabigatran hu mistenni li jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma. Għandu jkun hemm kawtela minħabba r-riskju ta' fsada. Meta dabigatran etexilate (150 mg) ingħata flimkien ma' verapamil orali, is- $C_{max}$  u l-AUC ta' dabigatran żdiedu, iżda l-kobor ta' din il-bidla jinbidel skont il-ħin tal-għoti u l-formulazzjoni ta' verapamil. L-esponiment ta' dabigatran żdied mal-għoti ta' verapamil 240 mg li jerħi l-medicina b'mod estiż (żieda fis- $C_{max}$  b'madwar 90 % u tal-AUC b'madwar 70 %).**

**Monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat meta verapamil jiġi kkombinat ma' dabigatran etexilate, u partikularment meta sseħħ fsada, speċjalment f'pazjenti li jkollhom indeboliment fil-funzjonament tal-kliewi minn ħafif sa moderat.**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (kitba ġdida **b'sinjal taħtha u b'tipa grassa**, kitba mħassra b'sinjal ġo fiha)

- Medičini oħra u X

Medičini Oħrajn li jistgħu jirreaġixxu ma' X:

- **dabigatran (medičina għall-prevenzjoni tal-formazzjoni tal-emboli tad-demmi)**

### **Anness III**

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

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

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Novembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	02/01/2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	02/03/2016



## **Vedlegg I**

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

## **Vitenskapelige konklusjoner**

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

Resultatene av en klinisk studie (Härtter et al<sup>1</sup>) og data fra MAH har vist at biotilgjengeligheten til dabigatran ble vesentlig økt ved samtidig administrering med verapamil. Den største effekten ble observert med en enkeltdose verapamil 120 mg med umiddelbar frisetting gitt én time før en enkeltdose dabigatran, men omfanget av denne endringen varierer avhengig av tidspunktet for administreringen og sammensetningen av verapamil. Dataene er tilstrekkelige til å inkludere informasjon som er relevant for formuleringer med forlenget frisetting av verapamil i produktinformasjonen for trandolapril/verapamil, der nøye klinisk overvåking bør anbefales når verapamil kombineres med dabigatran, og særlig ved blødning, spesielt hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Derfor, på bakgrunn av dataene i de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR), anser PRAC at endringene i produktinformasjonen for legemidler som inneholder trandolapril/verapamil, er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

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

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

## **Vedlegg II**

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

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

- Pkt. 4.5

En advarsel skal legges til som følger:

**Samtidig administrering av verapamil med dabigatran ventes å føre til økte dabigatrankonsentrasjoner i plasma. Det skal utvises forsiktighet på grunn av faren for blødning. Når dabigatran eteksilat (150 mg) ble administrert samtidig med oral verapamil, økte  $C_{max}$  og AUC for dabigatran, men omfanget av denne endringen varierer avhengig av tidspunktet for administreringen og formuleringen av verapamil. Dabigatraneksponeringen økte med administrering av verapamil 240 mg med forlenget depoformuleringe (omtrent 90 % økning av  $C_{max}$  og 70 % økning av AUC).**

**Nøye klinisk overvåking anbefales når verapamil kombineres med dabigatran eteksilat og særlig ved blødning, spesielt hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.**

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

- Andre legemidler og X

Andre legemidler som kan reagere med X:

- **dabigatran (legemiddel mot utvikling av blodpropp)**

### **Vedlegg III**

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

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	november 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	02/01/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/03/2016

## **Bijlage I**

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

## **Wetenschappelijke conclusies**

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

Uit de resultaten van een gepubliceerd klinisch onderzoek (Härtter et al<sup>1</sup>) en gegevens die zijn verstrekt door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, is gebleken dat de biologische beschikbaarheid van dabigatran duidelijk verhoogd was bij gelijktijdige toediening met verapamil. Het grootste effect werd waargenomen bij een enkelvoudige dosis van verapamil 120 mg voor onmiddellijke afgifte, toegediend één uur vóór een enkelvoudige dosis dabigatran; de omvang van deze verandering verschilt echter afhankelijk van het moment van toediening en de formulering van verapamil. De verstrekte gegevens zijn voldoende bewijs om informatie die relevant is voor formuleringen van verapamil met verlengde afgifte op te nemen in de productinformatie voor trandolapril/verapamil. Hierin dient nauwlettend klinisch toezicht te worden aanbevolen wanneer verapamil wordt gecombineerd met dabigatran en in het bijzonder bij het optreden van bloedingen, met name bij patiënten met een lichte tot matig ernstige verminderde nierfunctie.

Daarom, gezien de in de geraadpleegde PSUR('s) gepresenteerde gegevens, is de PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die trandolapril/verapamil bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013;75(4):1053-62.

## **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 trandolapril/verapamil is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) trandolapril/verapamil bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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



## **Bijlage II**

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

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

- Rubriek 4.5

Er dient als volgt een waarschuwing te worden toegevoegd:

**Gelijktijdige toediening van verapamil met dabigatran resulteert naar verwachting in verhoogde plasmaconcentraties dabigatran. Vanwege het risico op bloedingen dient voorzichtigheid te worden betracht. Wanneer dabigatranetexilaat (150 mg) gelijktijdig werd toegediend met oraal verapamil, waren de  $C_{max}$  en AUC van dabigatran verhoogd, maar de omvang van deze verandering verschilt afhankelijk van het moment van toediening en de formulering van verapamil. De blootstelling aan dabigatran was verhoogd bij toediening van verapamil 240 mg voor verlengde afgifte (verhoging van  $C_{max}$  met ongeveer 90% en van AUC met ongeveer 70%).**

**Nauwlettend klinisch toezicht wordt aanbevolen wanneer verapamil wordt gecombineerd met dabigatranetexilaat en in het bijzonder bij het optreden van bloedingen, met name bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis.**

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

- Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Andere geneesmiddelen die kunnen reageren met X:

- dabigatran (geneesmiddel om de vorming van bloedstolsels te voorkomen)

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	November 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	02/01/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	02/03/2016

## **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 trandolapril/verapamilo, as conclusões científicas são as seguintes:

Resultados de um estudo clínico publicado (Härtter et al<sup>1</sup>) e dados fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado demonstraram que a biodisponibilidade de dabigatranato foi acentuadamente aumentada quando coadministrado com verapamilo. O maior efeito foi observado com uma dose única de verapamilo 120 mg de libertação imediata administrada uma hora antes da administração de uma dose única de dabigatranato. Contudo, a magnitude desta mudança difere consoante o momento da administração e a formulação de verapamilo. Os dados fornecidos constituem evidência suficiente para que sejam incluídas informações relevantes para as formulações de libertação prolongada de verapamilo na informação do medicamento relativa a trandolapril/verapamilo, cuja vigilância clínica estreita deverá ser recomendada sempre que verapamilo seja combinado com dabigatranato e, em particular, perante a ocorrência de hemorragia, nomeadamente em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS revisto(s), o PRAC considerou que se justificam alterações na informação do medicamento relativa aos medicamentos que contêm trandolapril/verapamilo.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(4):1053-62.

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

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

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

## **Anexo II**

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

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento** (texto novo sublinhado e a negrito, texto suprimido ~~rasurado~~)

- Secção 4.5

Deverá ser incluída a seguinte advertência:

**A administração concomitante de verapamilo e dabigatrano deverá resultar num aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano. É necessária prudência devido ao risco de hemorragia. Aquando da coadministração de dabigatrano exetilato (150 mg) com verapamilo por via oral, a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC de dabigatrano aumentaram, contudo a magnitude desta mudança difere consoante o momento da administração e a formulação de verapamilo. A exposição a dabigatrano aumentou com a administração de verapamilo 240 mg de libertação prolongada (aumento da  $C_{\text{máx}}$  em cerca de 90% e da AUC em cerca de 70%).**

**Recomenda-se uma vigilância clínica estreita aquando da combinação de verapamilo com dabigatrano exetilato, em particular perante a ocorrência de hemorragia, nomeadamente em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.**

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

- Outros medicamentos e X

Outros medicamentos que podem reagir com X:

- **dabigatrano (medicamento destinado a prevenir a formação de coágulos sanguíneos)**



### **Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em novembro de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	02/01/2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA <sub>IN</sub> pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	02/03/2016

**Anexa I**

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

## **Concluzii științifice**

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

Rezultatele unui studiu clinic publicat (Härtter et al<sup>1</sup>) și datele oferite de către DAPP au arătat o biodisponibilitate considerabil crescută a dabigatranului în condițiile administrării concomitente cu verapamil. Cel mai mare efect a fost observat la o doză unică de verapamil 120 mg cu eliberare imediată, administrată cu o oră înaintea unei doze unice de dabigatran; cu toate acestea, amploarea acestei variații diferă în funcție de momentul administrării și de formula verapamilului. Datele oferite constituie dovezi suficiente pentru a include informațiile relevante cu privire la formulele cu eliberare prelungită de verapamil în informațiile referitoare la produs pentru trandolapril/verapamil, în care trebuie recomandată supravegherea clinică atentă la administrarea de verapamil în asociere cu dabigatran, și mai ales în caz de apariție a sângerărilor, în special la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul/RPAS-urile evaluate, PRAC a considerat că sunt justificate modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin trandolapril/verapamil.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

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

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

## **Anexa II**

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

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului** (textul nou este **subliniat și cu caractere îngrosate**, textul șters este ~~țăiat cu o linie~~)

- Pct. 4.5

Trebuie adăugată o avertizare, după cum urmează:

**Se preconizează că administrarea concomitentă de verapamil și dabigatran determină o creștere a concentrațiilor plasmatiche de dabigatran. Trebuie exercitată precauție din cauza riscului de sângerare. La administrarea concomitentă de dabigatran etexilat (150 mg) cu verapamil cu administrare orală,  $C_{max}$  și ASC ale dabigatranului au fost crescute, dar amplitudinea acestei variații diferă în funcție de momentul administrării și formula de verapamil. Expunerea la dabigatran a fost crescută la administrarea de verapamil 240 mg cu eliberare prelungită (creștere a  $C_{max}$  cu aproximativ 90% și a ASC cu aproximativ 70%).**

**Se recomandă supravegherea clinică atentă la administrarea de verapamil în asociere cu dabigatran etexilat și mai ales în caz de apariție a sângerărilor, în special la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect** (textul nou este **subliniat și cu caractere îngrosate**, textul șters este ~~țăiat cu o linie~~)

- X împreună cu alte medicamente

Alte medicamente care ar putea interacționa cu X:

- **dabigatran (un medicament pentru prevenirea formării de cheaguri de sânge).**

### **Anexa III**

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

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Noiembrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	02/01/2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA <sub>IN</sub> de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	02/03/2016



## **Príloha I**

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

## Vedecké závery

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

Výsledky uverejnenej klinickej štúdie (Härtter et al<sup>1</sup>) a údaje poskytnuté držiteľom rozhodnutia o registrácii preukazujú, že biologická dostupnosť dabigatranu sa pri súbežnom podávaní s verapamilom výrazne zvýšila. Najväčší účinok sa pozoroval po podaní jednej 120 mg dávky verapamilu s okamžitým uvoľňovaním jednu hodinu pred podaním jednej dávky dabigatranu. Rozsah tejto zmeny však závisí od času podania a liekovej formy verapamilu. Poskytnuté údaje sú postačujúcim dôkazom na zahrnutie informácií týkajúcich sa liekových foriem verapamilu s predĺženým uvoľňovaním do informácií o liekoch s obsahom trandolaprilu/verapamilu, v ktorých sa má odporúčať podrobné klinické sledovanie, ak sa verapamil kombinuje s dabigatranom, a najmä v prípade výskytu krvácania, predovšetkým u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek.

Preto, vzhľadom na dostupné údaje predložené v revidovaných PSUR, PRAC považuje zmeny v informáciách o liekoch s obsahom trandolaprilu/verapamilu za opodstatnené.

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

## Dôvody na zmenu podmienok rozhodnutia {rozhodnutí} o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre trandolapril/verapamil je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku {liekov} obsahujúceho {obsahujúcich} trandolapril/verapamil je priaznivý 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 trandolapril/verapamil, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný <registrované>  
liek <lieky>**

**Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny** (nový text **podčiarknutý a tučným písmom**, vymazaný text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.5

Má sa pridať nasledovné upozornenie:

**Predpokladá sa, že súbežné podávanie verapamilu s dabigatranom vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií dabigatranu. Kvôli riziku krvácania je potrebné postupovať opatrne. Keď sa dabigatranetexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu,  $C_{max}$  a AUC dabigatranu sa zvýšili, no rozsah tejto zmeny sa líšil v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu. Expozícia dabigatranu sa zvýšila pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním v dávke 240 mg ( $C_{max}$  zvýšená približne o 90 % a AUC približne o 70 %).**

**Pri súbežnom podávaní dabigatranetexilátu a verapamilu sa vyžaduje podrobné klinické sledovanie, a najmä v prípade výskytu krvácania, predovšetkým u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením obličiek.**

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

- Iné lieky a X

Iné lieky, ktoré môžu reagovať s X:

- **dabigatran (liek, ktorý zabraňuje tvorbe krvných zrazenín)**

**Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh november/2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	02/01/2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	02/03/2016

## **Priloga I**

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

## **Znanstveni zaključki**

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

Rezultati objavljene klinične študije (Härtter et al<sup>1</sup>) in podatki, ki jih je objavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so pokazali, da je biološka razpoložljivost dabigatrana bistveno povečana, če ga damo sočasno z verapamilom. Največji učinek so opazili z enojnim odmerkom 120 mg verapamila s takojšnjim sproščanjem, ki so ga dali eno uro pred enojnim odmerkom dabigatrana, vendar je obseg te spremembe odvisen od časovnega zaporedja dajanja in formulacije verapamila. Predloženi podatki so zadosten dokaz, da se vključi podatke, ki ustrezajo formulaciji s podaljšanim sproščanjem verapamila, v informacije o zdravilu za trandolapril/verapamil, kjer je treba priporočiti skrbno klinično spremljanje, kadar je verapamil uporabljen v kombinaciji z dabigatranom, predvsem glede pojava krvavitev, še zlasti pri bolnikih z blago ali srednje hudo okvaro ledvic.

Upoštevajoč podatke, predložene v pregledanih redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR), je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) menil, da so spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo trandolapril/verapamil, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

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

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



## **Priloga II**

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

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

- Poglavlje 4.5

Potrebno je dodati naslednje opozorilo:

**Pričakuje se, da sočasno dajanje verapamila z dabigatranom privede do povečanih plazemskih koncentracij dabigatrana. Zaradi tveganja krvavitev je nujna previdnost. Ob sočasnem dajanju dabigatran eteksilata (150 mg) s peroralnim verapamilom sta bili povečani  $C_{max}$  in AUC dabigatrana, vendar je obseg te spremembe odvisen od časovnega razporeda dajanja in formulacije verapamila. Izpostavljenost dabigatranu je bila povečana ob dajanju 240 mg verapamila s podaljšanim sproščanjem ( $C_{max}$  je bil povišan za približno 90 % in AUC za približno 70 %).**

**Kadar je verapamil uporabljen v kombinaciji z dabigatran eteksilatom, se priporoča skrbno klinično spremljanje predvsem glede pojava krvavitev, še zlasti pri bolnikih z blago ali srednje hudo okvaro ledvic.**

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

- Druga zdravila in X

Druga zdravila, ki lahko reagirajo z X:

- **dabigatran (zdravilo za preprečevanje nastanka krvnih strdkov)**

**Priloga III**

**Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	02/01/2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	02/03/2016

## **Bilaga I**

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

## **Vetenskapliga slutsatser**

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

Resultaten av en publicerad klinisk studie (Härtter et al<sup>1</sup>) samt data som tillhandahållits av innehavaren för godkännandet för försäljning har visat att dabigatrans biotillgänglighet ökade markant när det samadministrerades med verapamil. Den största effekten observerades med en enkeldos av verapamil 120 mg med omedelbar frisättning som gavs en timme före en enkeldos av dabigatran. Dock varierar storleksordningen på denna förändring beroende på tidpunkten för administreringen och formuleringen av verapamil. De data som tillhandahållits utgör tillräckliga belägg för att inkludera information som är relevant för depotformuleringar av verapamil i produktinformationen för trandolapril/verapamil, i vilken noggrann klinisk övervakning bör rekommenderas när verapamil kombineras med dabigatran, och i synnerhet vid blödning, främst hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Mot bakgrund av de data som presenteras i den/de granskade periodiska säkerhetsuppdateringen(-arna), ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedelsprodukter som innehåller trandolapril/verapamil var nödvändiga.

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

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

## **Skäil till att villkoren för godkännande för försäljning ändras**

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller trandolapril/verapamil för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet  
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, raderad text ~~genomstruken~~)

- Avsnitt 4.5

En varning ska läggas till enligt följande:

**Samtidig administrering av verapamil med dabigatran förväntas leda till ökade plasmakoncentrationer av dabigatran. Försiktighet bör iakttas på grund av risken för blödning. När dabigatranetexilat (150 mg) samadministrerades med oralt verapamil ökade  $C_{max}$  och AUC för dabigatran, men storleksordningen på denna förändring varierade beroende på vid vilken tidpunkt och i vilken formulering verapamil administrerades. Dabigatranexponeringen ökade vid administrering av verapamil 240 mg med förlängd frisättning ( $C_{max}$  ökade med cirka 90 % och AUC med cirka 70 %).**

**Noggrann klinisk övervakning rekommenderas när verapamil kombineras med dabigatranetexilat och i synnerhet vid förekomst av blödning, främst hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.**

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

- Andra läkemedel och X

Andra läkemedel som kan reagera med X:

- dabigatran (läkemedel för att förhindra att blodproppar bildas)



### **Bilaga III**

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

## Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	November 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	02/01/2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	02/03/2016

## **Aneks I**

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

## **Wnioski naukowe**

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

Z opublikowanego badania klinicznego (Härtter i wsp.<sup>1</sup>) i danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny wynika, że dostępność biologiczna dabigatranu podawanego jednocześnie z werapamilem jest znacznie zwiększona. Największe działanie obserwowano, gdy pojedynczą dawkę 120 mg werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podano na godzinę przed podaniem pojedynczej dawki dabigatranu, natomiast nasilenie tej zmiany było różne w zależności od czasu podania i postaci farmaceutycznej werapamilu. Te dane są wystarczającym powodem do dodania informacji istotnej dla preparatów werapamilu o przedłużonym uwalnianiu do druków informacyjnych trandolaprylu z werapamilem; należy zalecić ścisły nadzór kliniczny podczas jednoczesnego podawania werapamilu i dabigatranu, a szczególnie, jeśli wystąpią krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w ocenionych raportach PSUR, PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających trandolapryl z werapamilem, były uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

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

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

## **Aneks II**

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

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego** (nowy tekst **podkreślono i zaznaczono czcionką wytłuszczoną**, usunięty tekst ~~przekreślono~~)

- Punkt 4.5

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

**Przewiduje się, że jednoczesne podawanie werapamilu i dabigatranu doprowadzi do zwiększonego stężenia dabigatranu w osoczu. Należy zachować ostrożność z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas podawania eteksylatu dabigatranu (150 mg) razem z werapamilem w postaci doustnej,  $C_{max}$  i AUC dabigatranu zwiększyły się, ale nasilenie tej zmiany było różne, w zależności od czasu podania i postaci farmaceutycznej werapamilu. Ogólny wpływ dabigatranu zwiększał się, jeśli jednocześnie podawano werapamil 240 mg o przedłużonym uwalnianiu ( $C_{max}$  zwiększone o około 90%, a AUC o około 70%).**

**Jeśli jednocześnie podaje się werapamil i eteksylat dabigatranu, zalecany jest ścisły nadzór kliniczny, szczególnie jeśli wystąpi krwawienie, zwłaszcza u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta** (nowy tekst **podkreślono i zaznaczono czcionką wytłuszczoną**, usunięty tekst ~~przekreślono~~)

- Inne leki i X

Inne leki, które mogą reagować z X:

- dabigatran (lek stosowany w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi)

### **Aneks III**

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

## Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w listopadzie 2015
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	02/01/2016
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	02/03/2016



## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet trandolapriili/verapamiili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Avaldatud kliinilise uuringu tulemused (Härtter et al<sup>1</sup>) ja müügiloo hoidja edastatud andmed näitasid, et dabigatraani biosaadavus tõusis verapamiiliga koos manustamisel märgatavalt. Suurimat mõju täheldati, kui üks tund enne dabigatraani ühekordset annust manustati verapamiili toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi ühekordne 120 mg annus, aga selle muutuse suurusjärg erineb olenevalt verapamiili manustamise ajast ja ravimvormist. Toodud andmed on piisav tõendusmaterjal, et lisada trandolapriili/verapamiili ravimiteabesse verapamiili toimeainet aeglustatult vabastavate ravimvormide kohta soovitus, et verapamiili kombineerimisel dabigatraaniga on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, eriti veritsuse tekke korral, mis on tõenäolisem kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et läbivaadatud perioodilis(t)es ohutusaruandes/-aruannetes esitatud andmete alusel on põhjendatud trandolapriili/verapamiili sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabe muutmine.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

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

Trandolapriili/verapamiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeaineid trandolapriil/verapamiil sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

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

## **II lisa**

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

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

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Verapamiili koosmanustamine dabigatraaniga põhjustab eeldatavalt dabigatraani plasmakontsentratsioonide tõusu. Veritsuse ohu tõttu tuleb olla ettevaatlik. Dabigatraaneteksilaaadi (150 mg) manustamisel koos suukaudse verapamiiliga suurenesid dabigatraani maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kõvera alune pindala (AUC), aga selle muutuse suurusjärg erineb olenevalt verapamiili manustamise ajast ja ravimvormist. Dabigatraani kontsentratsioon suurenes 240 mg verapamiili toimeainet aeglustatult vabastava ravimvormi manustamisel ( $C_{max}$  suurenes ligikaudu 90% ja AUC ligikaudu 70%).**

**Verapamiili kombineerimisel dabigatraaneteksilaaadiga on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, eriti veritsuse tekke korral, mis on tõenäolisem kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.**

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

- Muud ravimid ja X

Muud ravimid, mis võivad reageerida X:

- dabigatraan (verehüüvete tekke vältimiseks kasutatav ravim)

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

### Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. a novembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	02/01/2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02/03/2016

## **Vedlegg I**

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

## **Vitenskapelige konklusjoner**

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

Resultatene av en klinisk studie (Härtter et al<sup>1</sup>) og data fra MAH har vist at biotilgjengeligheten til dabigatran ble vesentlig økt ved samtidig administrering med verapamil. Den største effekten ble observert med en enkeltdose verapamil 120 mg med umiddelbar frisetting gitt én time før en enkeltdose dabigatran, men omfanget av denne endringen varierer avhengig av tidspunktet for administreringen og sammensetningen av verapamil. Dataene er tilstrekkelige til å inkludere informasjon som er relevant for formuleringer med forlenget frisetting av verapamil i produktinformasjonen for trandolapril/verapamil, der nøye klinisk overvåking bør anbefales når verapamil kombineres med dabigatran, og særlig ved blødning, spesielt hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Derfor, på bakgrunn av dataene i de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR), anser PRAC at endringene i produktinformasjonen for legemidler som inneholder trandolapril/verapamil, er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

<sup>1</sup> Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol.2013; 75(4): 1053-62.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

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

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



## **Vedlegg II**

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

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

- Pkt. 4.5

En advarsel skal legges til som følger:

**Samtidig administrering av verapamil med dabigatran ventes å føre til økte dabigatrankonsentrasjoner i plasma. Det skal utvises forsiktighet på grunn av faren for blødning. Når dabigatran eteksilat (150 mg) ble administrert samtidig med oral verapamil, økte  $C_{max}$  og AUC for dabigatran, men omfanget av denne endringen varierer avhengig av tidspunktet for administreringen og formuleringen av verapamil. Dabigatraneksponeringen økte med administrering av verapamil 240 mg med forlenget depoformuleringe (omtrent 90 % økning av  $C_{max}$  og 70 % økning av AUC).**

**Nøye klinisk overvåking anbefales når verapamil kombineres med dabigatran eteksilat og særlig ved blødning, spesielt hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.**

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

- Andre legemidler og X

Andre legemidler som kan reagere med X:

- **dabigatran (legemiddel mot utvikling av blodpropp)**

### **Vedlegg III**

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

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	november 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	02/01/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/03/2016