

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

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

В отчетния период на настоящия ПАДБ е разгледан сигнал за повишен риск от ангиоедем при съпътстваща употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори) и инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mammalian target of rapamycin, mTOR). Известно е, че ACE инхибиторите, както и инхибиторите на mTOR, причиняват ангиоедем. В ретроспективно едноцентрово проучване се съобщава за по-висока честота на ангиоедем, когато са използвани двата класа лекарствени продукти, в сравнение със самостоятелната употреба на ACE инхибитор или инхибитор на mTOR при пациенти, подложени на бъбречна трансплантация (Mahe, 2007). В проспективно рандомизирано проучване при пациенти с дългосрочна хипертония са настъпили 13 епизода на ангиоедем, всичките в групата пациенти, на които е прилаган еверолимус и които са лекувани съпътстващо с ACE инхибитор (Stallone, 2004). Авторите предполагат наличие на дозозависимо синергично взаимодействие, тъй като ангиоедем е наблюдаван само когато е използвана пълната доза високи и на двете лекарства, а пациентите са понасяли ниски дози на тези лекарства без рецидив на ангиоедем. Освен това в литературата са идентифицирани пет съобщения на случаи и две серии от случаи, при които се докладва за съпътстваща употреба на ACE инхибитори и инхибитори на mTOR и ангиоедем като при всичките се съобщава за правдоподобна времева връзка. С оглед на натрупващите се доказателства данни за взаимодействие между тези два класа лекарства PRAC счита, че пациентите, които приемат едновременно инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус) и ACE инхибитори, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем и че тази информация трябва да се включи в продуктовата информация (PI) на лекарствените продукти, съдържащи каптоприл/хидрохлоротиазид.

Резултатите от неинтервенционно, проучване случай-контрола, базирано на популация, проведено за определяне дали предписването на ко-тримоксазол (сулфаметоксазол/триметоприм) с ACE инхибитор или блокер на ангиотензиновия рецептор е било свързано с внезапна смърт, са публикувани по време на периода на докладване (Fralick, 2014). С първичния анализ се оценява внезапна смърт в рамките на седем дни за едно от лекарствата ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, норфлоксацин, нитрофурантоин или амоксициклин, предписани за амбулаторно лечение при инфекция на пикочните пътища. Авторите правят заключение, че при по-възрастни пациенти, които получават инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или блокери на ангиотензиновите рецептори, приемът на ко-тримоксазол е свързан с повишен риск от внезапна смърт, и предполагат, че тази връзка отразява внезапната смърт от предизвикана от ко-тримоксазол хиперкалиемия в уязвима група пациенти. При другите антибиотици не е наблюдаван повишен риск. Върху възможността за интерпретация на тези находки оказват влияние ред ограничения на това проучване. При търсене в базата данни за безопасност на единия ПРУ се установяват три случая за каптоприл като монотерапия и един за друг ACE инхибитор при съпътстваща употреба с ко-тримоксазол, като при всичките има смущаващи фактори. Известно е, че триметоприм и ACE инхибиторите предизвикват хиперкалиемия и не може да се изключи адитивен ефект, водещ до тежка хиперкалиемия. PRAC счита, че наличните данни, макар и ограничени, подкрепят причинно-следствена връзка между триметоприм или ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) и ACE инхибитор, водеща до тежка хиперкалиемия. Ето защо PRAC препоръчва тези антибиотици да се добавят към примерите за рискови фактори в съществуващото предупреждение за хиперкалиемия, както и да се отрази взаимодействието в точка 4.5 на КХП.

Поради това, с оглед на представените данни в разглежданите ПАДБ, PRAC счита, че измененията в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи каптоприл/хидрохлоротиазид, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

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

Приложение II

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задръжан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Свръхчувствителност/ангиоедем:

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

Пациенти, които приемат съпътстващо инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус), може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (т. е. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).

[Трябва да се коригира предупреждението, както следва]

Хиперкалиемия:

По време на лечението с ACE инхибитор може да настъпи хиперкалиемия. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм или такива, използващи съпътстващо калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или при пациенти, които приемат други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Ако съпътстващата употреба на горепосочените средства се счита за целесъобразна, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

- Точка 4.5

[Трябва да се добавят предупреждения, както следва]

Инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус)

Пациенти, получаващи съпътстващо инхибитори на mTOR, може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримексазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете <име на продукта>:

[...]

Ако приемате което и да е от следните лекарства, рискът от ангиоедем (рязко подуване в дълбоките слоеве на кожата в определена област, например гърлото) се повишава:

- сиролимус, еверолимус и други лекарства, принадлежащи към класа инхибитори на mTOR (използвани, за да се избегне отхвърлянето на трансплантирани органи)

[...]

Други лекарства и <име на продукта>

[Трябва да се добавят и/или коригират предупрежденията, както следва]

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате каквито и да е други лекарства.

[...]

Това важи по-специално, ако приемате също и:

[...]

- Лекарства които се използват най-често, за да се избегне отхвърлянето на трансплантирани органи (сиролимус, еверолимус и други лекарства, принадлежащи към класа инхибитори на mTOR). Вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки.”

- Калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, диуретици (таблетки за отводняване, в частност т.нар. „калий-съхраняващи”), други лекарства, които могат да повишат калия във Вашия организъм (като хепарин **и ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол**).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	декември 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	28 януари 2017 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	23 март 2017 г.