

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

V průběhu hodnocení PSUR byl zhodnocen signál zvýšeného rizika angioedému při souběžném užívání inhibitorů enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE) a inhibitorů savčího cíle pro rapamycin (mTOR). O inhibitech ACE i inhibitech mTOR je známo, že způsobují angioedém. Zvýšený výskyt angioedému byl zaznamenán při podávání obou skupin léčivých přípravků v porovnání se samotným inhibitorem ACE nebo samotným inhibitorem mTOR u pacientů podstupujících transplantaci ledvin v retrospektivní studii s jediným centrem (Mahe, 2007). V prospektivní randomizované klinické studii s pacienty trpícími dlouhodobě hypertenzí došlo k 13 příhodám angioedému, z nichž všechny byly ve skupině pacientů, kterým byl podáván everolimus při souběžné léčbě inhibitorem ACE (Stallone, 2004). Autoři předpokládali synergickou interakci závislou na dávce, neboť angioedém byl pozorován pouze při podávání plných dávek obou přípravků, zatímco nižší dávky těchto přípravků pacienti tolerovali bez výskytu angioedému. V literatuře bylo dále nalezeno pět případových studií a dvě série případů souběžného užívání inhibitorů ACE a inhibitorů mTOR a angioedému, z nichž všechny poukazovaly na možnou časovou souvislost. Vzhledem k narůstajícím důkazům o interakci mezi těmito dvěma třídami přípravků vzal výbor PRAC v úvahu, že pacienti užívající souběžně inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a inhibitory ACE mohou mít zvýšené riziko angioedému a že tyto informace mají být uvedeny v informacích o přípravku k léčivým přípravkům obsahujícím kaptopril/hydrochlorothiazid.

Během hodnoceného období byly publikovány výsledky neintervenci, populačně založené, případově kontrolované studie, která zkoumala souvislost mezi předepisováním kotrimoxazolu (sulfamethoxazolu/trimethoprimu) s inhibitorem ACE nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin a náhlým úmrtím (Fralick, 2014). Primární analýza zkoumala náhlé úmrtí do sedmi dnů od ambulantního předepsání kotrimoxazolu, ciprofloxacinu, norfloxacinu, nitrofurantoinu nebo amoxicillinu v indikaci infekce močových cest. Autoři došli k závěru, že u starších pacientů užívajících inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy nebo blokátory receptoru pro angiotenzin souvisel ko-trimoxazol se zvýšeným rizikem náhlého úmrtí, a domnívají se, že tato souvislost se týká náhlého úmrtí na podkladě hyperkalemie vyvolané kotrimoxazolem u zranitelné skupiny pacientů. Při podávání jiných antibiotik nebylo zvýšené riziko zaznamenáno. Klinické hodnocení mělo několik omezení, která mají vliv na možnou interpretaci těchto zjištění. V bezpečnostní databázi jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci byly nalezeny tři případy monokomponentního kaptoprilu a jeden případ jiného inhibitoru ACE při souběžném užívání kotrimoxazolu, ovšem všechny případy byly zkeslené. O trimethoprimu a inhibitech ACE je známo, že vyvolávají hyperkalemii, a nebylo možné vyloučit aditivní účinek vedoucí k závažné hyperkalemii. Výbor PRAC se domnívá, že i tyto omezené dostupné doklady svědčí o příčinné souvislosti interakce mezi trimethoprimem nebo kotrimoxazolem (trimethoprimem/sulfamethoxazolem) a inhibitory ACE vedoucí k závažné hyperkalemii. Výbor PRAC proto doporučuje přidat tato antibiotika mezi příklady rizikových faktorů ve stávajícím upozornění na hyperkalemii a zohlednit tuto interakci v bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku.

Vzhledem k údajům uvedeným v revidovaných zprávách PSUR proto dospěl výbor PRAC k závěru, že změny informací o léčivých přípravcích obsahujících kaptopril/hydrochlorothiazid jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

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

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

Příloha II

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

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

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

[Má být přidáno následující upozornění]

Hypersenzitivita/ angioedém:

Souběžné používání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti podstupující souběžnou léčbu inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (viz bod 4.5).

[Upozornění má být upraveno následovně]

Hyperkalemie:

Během léčby inhibitorem ACE může dojít k hyperkalemii. K pacientům s rizikem rozvoje hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, diabetes mellitus, hypoaldosteronismem nebo pacienti souběžně užívatelé draslík šetřící diuretika, potravinové doplňky obsahující draslík nebo náhradu soli obsahující draslík a také pacienti užívatelé jiné účinné látky související se zvýšenou hladinou draslíku v séru (např. heparin **nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol**). Pokud je souběžné používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

- Bod 4.5

[Mají být přidána následující upozornění]

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti souběžně podstupující léčbu inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívatelé kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření

[Má být přidáno následující upozornění]

Před užitím přípravku <název přípravku> se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

[...]

Pokud užíváte některý z následujících léků, hrozí zvýšené riziko angioedému (rychlého podkožního otoku, např. v krku):

- sirolimus, everolimus a další léky ze třídy inhibitorů mTOR (užívají se k zamezení odmítnutí transplantovaných orgánů)

[...]

Další léčivé přípravky a <název přípravku>

[Mají být přidána a/nebo upravena následující upozornění]

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

[...]

To platí zejména, pokud zároveň užíváte:

[...]

- Léky, které se velmi často užívají se k zamezení odmítnutí transplantovaných orgánů (sirolimus, everolimus a další léky ze třídy inhibitorů mTOR). Viz bod „Upozornění a opatření”.

- Potravinové doplňky obsahující draslík nebo náhrada soli obsahující draslík, diuretika (tablety podporující močení, zejména tzv. draslík šetřící diuretika), další léky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v těle (např. heparin **nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol**).

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	28. ledna 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	23. března 2017