

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji captopril / hydrochlorotiazyd, wnioski naukowe są następujące:

W tym raporcie PSUR przyjrano się doniesieniom o podwyższonym ryzyku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (angioedema, AE) z równoczesnym zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (angiotensin converting enzyme, ACE) i selektywnych inhibitorów kinazy ssaków mTOR (mammalian target of rapamycin, mTOR). Wiadomo, że zarówno inhibitory ACE, jak inhibitory mTOR wywołują obrzęk naczynioruchowy. W jednośrodkowym badaniu retrospektywnym stwierdzono wyższą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego kiedy przyjmowano oba produkty medyczne w porównaniu z przyjmowaniem samego inhibitora ACE lub samego inhibitora mTOR u pacjentów, którym przeszczepiono nerkę (Mahe, 2007). W randomizowanym prospektywnym badaniu u pacjentów z długotrwałym wysokim ciśnieniem, wystąpiło 13 zdarzeń obrzęku naczynioruchowego, wszystkie one wystąpiły w grupie pacjentów przyjmujących ewerolimus i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE (Stallone, 2004.) Autorzy zasugerowali synergiczny wpływ zależny od dawki, ponieważ obrzęk naczynioruchowy zaobserwowano tylko przy podawaniu pełnych dawek obu leków, a niższe dawki tych leków były tolerowane tak, że nie powodowały nawrotów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów. Pięć opisów przypadków i dwie serie przypadków, w których zgłaszano jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i inhibitorów mTOR oraz wystąpienie obrzęku naczynioruchowego zostały bardziej szczegółowo zidentyfikowane w literaturze, we wszystkich przypadkach zgłoszono wiarygodny związek czasowy. W obliczu zebranych dowodów interakcji tych dwóch klas leków, PRAC stwierdziła, że pacjenci przyjmujący jednocześnie inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz inhibitory ACE mogą być obciążeni większym ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego oraz że ta informacja powinna zostać załączona do informacji o produkcie (product information, PI) captopril/produktów medycznych zawierających hydrochlorotiazyd.

W okresie sprawozdawczym opublikowano wyniki nieinterwencyjnego badania kliniczno-kontrolnego z populacyjnymi przypadkami kontrolnymi przeprowadzanego, aby ustalić, czy przepisywanie kotrimoksazolu (sulfametoksazol/trimetoprym) wraz z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny było związane z nagłą śmiercią (Fralick, 2014). W analizie głównej zbadano przypadki nagłej śmierci, która nastąpiła w przeciągu siedmiu dni od przepisania pacjentowi jednego z następujących leków: kotrimoksazol, cyprofloksacyna, norflokscyna, nitrofurantoina lub amoksycylina z powodu występującego u niego zakażenia dróg moczowych. Autorzy doszli do wniosku, że u starszych pacjentów, którzy przyjmują inhibitory konwertazy angiotensyny lub leki będące antagonistami receptora angiotensyny, przyjmowanie kotrimoksazolu wiązało się z podwyższonym ryzykiem nagłej śmierci i zasugerowali oni, że ten związek ma do czynienia z nagłą śmiercią spowodowaną hiperkaliemią indukowaną przez kotrimoksazol w narażonej grupie pacjentów. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka w przypadku przyjmowania innych antybiotyków. Szereg ograniczeń dotyczących tego badania ma wpływ na możliwość interpretacji wyników. Wyszukiwanie w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania jednego z podmiotów odpowiedzialnych (marketing authorisation holder, MAH) dało wyniki w postaci trzech niezwiązanych przypadków przy przyjmowaniu captoprilu jednoskładnikowego i jeden w przypadku innego inhibitora ACE, przy jednoczesnym stosowaniu kotrimoksazolu. Trimetoprym i inhibitory ACE mają znane działanie wywołujące hiperkaliemię, a dodatkowe działanie prowadzące do ciężkiej hiperkaliemii nie może zostać wykluczone. Komitet PRAC uznał, że dostępne dowody, mimo że są ograniczone, wspierają zależność przyczynowo skutkową interakcji pomiędzy trimetoprymem lub kotrimoksazolem (trimetoprym/sulfametoksazol) oraz inhibitorem ACE, prowadzącą do ciężkiej hiperkaliemii. W związku z tym PRAC zaleca dodanie tych antybiotyków do przykładów czynników ryzyka w istniejących ostrzeżeniach dotyczących hiperkaliemii oraz aby odzwierciedlić interakcje w części 4.5 ChPL.

W związku z tym w świetle danych przedstawionych w ocenianych raportach PSUR, komitet PRAC uznał, że konieczne jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających captopril/hydrochlorotiazyd.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących {Captopril / hydrochlorotiazyd grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną (substancje czynne) captopril / hydrochlorotiazyd pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające captopril / hydrochlorotiazyd są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktuleczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

[powinno się dodać następujące ostrzeżenie]

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy:

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) mogą być zagrożeni wystąpieniem podwyższonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z lub bez wystąpienia problemów z oddychaniem) (patrz punkt 4.5).

[powinno się dodać następujące ostrzeżenie]

Hiperkaliemia:

Hiperkaliemia może wystąpić podczas leczenia inhibitorem ACE. Pacjenci, u których występuje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii to między innymi pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, hipoaldosteronizmem lub Ci stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli oszczędzające potas; lub pacjenci przyjmujący inne aktywne substancje związane z podwyższeniem potasu w surowicy (np. heparyna, **kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem**). Jeśli jednoczesne przyjmowanie wymienionych powyżej leków uważa się za stosowne, zaleca się regularne monitorowanie poziomu potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

- Punkt 4.5

[powinno się dodać następujące ostrzeżenie]

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) Pacjenci przyjmujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR mogą być narażeni w większym stopniu na ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz sekcja 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[powinno się dodać następujące ostrzeżenie]

Przed rozpoczęciem przyjmowania/stosowania <nazwa produktu>: należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

[...]

Jeśli przyjmuje Pan/Pani jeden z następujących leków, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (szybkie puchnięcie skóry w okolicy takiej jak gardło): - syrolimus, ewerolimus i inne leki należące do klasy leków będących inhibitorami mTOR (stosowanych aby zapobiegać odrzuceniu przeszczepionych organów).

[...]

Inne leki i <nazwa produktu>

[powinno się dodać następujące ostrzeżenia i/lub dokonać poprawek]

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

[...]

Dotyczy to w szczególności sytuacji, w których również przyjmowane są:

[...]

leki stosowane najczęściej aby zapobiegać odrzuceniu przeszczepionych organów (syrolimus, ewerolimus i inne leki należące do klasy leków będących inhibitorami mTOR); Patrz część „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

- Suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu, w szczególności te tak zwane oszczędzające potas), inne leki, które mogą zwiększyć poziom potasu w ciele (takie jak heparyna **i kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem**).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDH w Grudzień 2016
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	28 stycznia 2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	23 marca 2017 r.