

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

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

Στη διάρκεια αυτής της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης ασφαλείας (ΕΠΠΑ), εξετάστηκε ένα σήμα αυξημένου κινδύνου αγγειοοιδήματος με την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (ACE) και αναστολείς στόχου ραπαμυκίνης θηλαστικών (mTOR). Οι αναστολείς ACE καθώς και οι αναστολείς mTOR είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα. Μια αναδρομική μονοκεντρική μελέτη ανέφερε υψηλότερη επίπτωση αγγειοοιδήματος όταν χρησιμοποιούνταν και οι δύο κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων σε σύγκριση με χρήση αναστολέα ACE μόνο ή αναστολέα mTOR μόνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού (Mahe, 2007). Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε μακροπρόθεσμα υπερτασικούς ασθενείς, επήλθαν 13 επεισόδια αγγειοοιδήματος, όλα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν χορήγηση εβερόλιμους και συγχρηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ACE (Stallone, 2004). Οι συγγραφείς προτείνουν δοσοεξαρτώμενη συνεργική αλληλεπίδραση καθώς αγγειοοιδήματα παρατηρήθηκαν μόνο όταν χρησιμοποιήθηκαν πλήρεις δόσεις και των δύο φαρμάκων και οι ασθενείς επέδειξαν ανεκτικότητα σε χαμηλότερες δόσεις αυτών των φαρμάκων χωρίς υποτροπή του αγγειοοιδήματος. Επιπλέον στη βιβλιογραφία εντοπίστηκαν πέντε αναφορές περιστατικών και δύο σειρές περιστατικών που ανέφεραν ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ACE και αναστολέων mTOR και αγγειοοίδημα, και όλες ανέφεραν πιθανή χρονική σχέση. Εν όψει της συσσώρευσης αποδείξεων σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο κατηγοριών φαρμάκων, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θεώρησε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και αναστολείς ACE ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος και ότι αυτές οι πληροφορίες θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος (PI) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καπτοπρίλη / υδροχλωροθειαζίδη.

Τα αποτελέσματα μιας μη παρεμβατικής, βασισμένης σε πληθυσμό μελέτης ελέγχου υπόθεσης που διενεργήθηκε για να καθοριστεί εάν η συνταγογράφηση κοτριμοξαζόλης (σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη) με αναστολέα ACE ή αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης συσχετιζόταν με αιφνίδιο θάνατο δημοσιεύτηκαν κατά την περίοδο αναφοράς (Fralick, 2014). Η πρωτεύουσα ανάλυση εξέτασε τον αιφνίδιο θάνατο εντός επτά ημερών από συνταγογράφηση σε εξωτερικό ιατρείο ενός εκ των ακόλουθων: κοτριμοξαζόλη, σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, νιτροφουραντοΐνη ή αμοξυκιλλίνη λόγω λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που ελάμβαναν αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης ή αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης, η κοτριμοξαζόλη συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου και έκριναν ότι αυτή η συσχέτιση αντικατοπτρίζει τον αιφνίδιο θάνατο από υπερκαλιαιμία που προκαλείται από κοτριμοξαζόλη σε μια ευαίσθητη ομάδα ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος με τα λοιπά αντιβιοτικά. Μια σειρά περιορισμών αυτής της μελέτης επηρεάζουν την ερμηνευσιμότητα των ευρημάτων. Μια έρευνα στη βάση δεδομένων ασφαλείας ενός εκ των ΚΑΚ εντόπισε τρία περιστατικά με καπτοπρίλη ως μοναδικό συστατικό και ένα για έναν άλλο αναστολέα ACE, σε ταυτόχρονη χρήση με κοτριμοξαζόλη, όπου υπάρχουν συγχυτικοί παράγοντες. Η τριμεθοπρίμη και οι αναστολείς ACE είναι γνωστό ότι επάγουν την υπερκαλιαιμία και δεν μπορεί να αποκλειστεί μια σωρευτική επίδραση που έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή υπερκαλιαιμία. Η PRAC θεώρησε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία, αν και περιορισμένα, υποστηρίζουν αιτιώδη συσχέτιση για αλληλεπίδραση μεταξύ της τριμεθοπρίμης ή της κοτριμοξαζόλης (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) και αναστολέα ACE με αποτέλεσμα σοβαρή υπερκαλιαιμία. Συνεπώς, η PRAC συνιστά την προσθήκη αυτών των αντιβιοτικών στα παραδείγματα παραγόντων κινδύνου στην υπάρχουσα προειδοποίηση για υπερκαλιαιμία και την αναφορά της αλληλεπίδρασης στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ.

Συνεπώς, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην(στις) αναθεωρημένη(ες) PSUR(s), η PRAC θεωρεί ότι οι μεταβολές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καπτοπρίλη / υδροχλωροθειαζίδη, είναι υποχρεωτικές.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την (τις) καπτοπρίλη / υδροχλωροθειαζίδη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) καπτοπρίλη / υδροχλωροθειαζίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καπτοπρίλη / υδροχλωροθειαζίδη 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 II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

<Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)>

<Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος>

- Παράγραφος 4.4

[μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως ακολούθως]

Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα:

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη θεραπεία με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. πρήξιμο των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια) (βλ. παράγραφο 4.5).

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως ακολούθως]

Υπερκαλιαιμία:

Στη διάρκεια της θεραπείας με αναστολέα ACE ενδέχεται να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνονται οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, υπαλδοστερονισμό ή ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή ασθενείς που λαμβάνουν λοιπές δραστικές ουσίες που σχετίζονται με αύξηση του καλίου ορού (π.χ. ηπαρίνη, κοτριμοξαζόλη γνωστή και ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη). Εάν η ταυτόχρονη χρήση των ανωτέρω αναφερόμενων παραγόντων κρίνεται κατάλληλη, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση του καλίου ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

- Παράγραφος 4.5

[Προειδοποιήσεις θα πρέπει να προστεθούν ως ακολούθως]

Αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη θεραπεία με αναστολείς mTOR ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

<Φύλλο Οδηγιών Χρήσης>

- Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

[μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως ακολούθως]

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το <ονομασία προϊόντος>:

[...]

Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, ο κίνδυνος αγγειοοιδήματος (ταχύ οίδημα κάτω από το δέρμα σε περιοχή όπως ο λαιμός) είναι αυξημένος:

- σιρόλιμους, εβερόλιμους ή άλλα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων mTOR (χρησιμοποιούνται για την αποφυγή της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων)

[...]

Άλλα φάρμακα και <ονομασία προϊόντος>

[Προειδοποιήσεις θα πρέπει να προστεθούν ή/και να αναθεωρηθούν ως ακολούθως]

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

[...]

Αυτό ισχύει ιδίως αν παίρνετε:

[...]

- Φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται για την αποφυγή της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων (σιρόλιμους, εβερόλιμους ή άλλα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων mTOR). Βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις».

- Συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, διουρητικά (ιδίως αυτά που ονομάζονται καλιοσυντηρητικά), άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν το κάλιο στον οργανισμό σας (όπως η ηπαρίνη **και η κοτριμοξαζόλη, η οποία είναι γνωστή και ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη**).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Δεκέμβριος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	28 Ιανουαρίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	23 Μαρτίου 2017