



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2016
EMA/572281/2016
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: furosemide / spironolactone

Procedure no.: PSUSA/00001493/201512



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 фуросемид/спиронолактон, научните заключения са, както следва:

Както спиронолактон, така и триметоприм могат да предизвикат хиперкалиемия. Едно проучване „случай-контрола“ показва, че в сравнение с амоксицилин, триметоприм/сулфаметоксазол е свързан с два пъти по-голямо увеличение на риска от внезапна смърт при съпътстващо приложение със спиронолактон. Въпреки че PRAC се съгласява, че проучването има известни ограничения, които пречат на оценката на причинно-следствената връзка, все пак счита теоретичния биологичен механизъм на адитивна хиперкалиемия за силно убедителен по отношение на причинно-следствената връзка.

Докато спиронолактон и триметоприм имат потенциал да причинят хиперкалиемия, фуросемид напротив може да увеличи риска от хипокалиемия, но няма проучвания, които да са изследвали ефекта на фуросемид при взаимодействието фуросемид/спиронолактон в комбинация с триметоприм/сулфаметоксазол. Като се има предвид, че хиперкалиемията е тежко състояние и отчитайки факта, че при някои обстоятелства може да са налични алтернативни възможности за лечение, различни от триметоприм/сулфаметоксазол, PRAC счита, че трябва да се добави предупреждение относно хиперкалиемия в точка 4.4 и 4.5 на кратката характеристика на продукта (КХП) на фуросемид/спиронолактон.

Следователно, с оглед на наличните данни относно фуросемид/спиронолактон, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи фуросемид/спиронолактон, са основателни.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за фуросемид/спиронолактон CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи фуросемид/спиронолактон, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достига 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 фуросемид/спиронолактон, 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 задраскан)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4 (в тази точка лекарствените продукти трябва да съдържат най-малко следната информация относно това взаимодействие).

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хиперкалиемия, със спиронолактон може да доведе до тежка хиперкалиемия.

Точка 4.5 (в тази точка лекарствените продукти трябва да съдържат най-малко следната информация относно това взаимодействие).

В допълнение към други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хиперкалиемия, съпътстващата употреба на триметоприм/сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) със спиронолактон може да доведе до клинично значима хиперкалиемия.

Листовка

Точка 2 Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Предупреждения и предпазни мерки

Съпътстващото приложение на X с определени лекарства, калиеви добавки и храни, богати на калий, може да доведе до тежка хиперкалиемия (повишено ниво на калий в кръвта). Симптомите на тежка хиперкалиемия може да включват мускулни спазми, неравномерен сърдечен ритъм, диария, гадене, замаяване или главоболие.

Други лекарства и X

- **триметоприм и триметоприм/сулфаметоксазол**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	3 септември 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	2 ноември 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) furosemidu/spironolaktonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Jak spironolakton, tak trimethoprim mohou způsobovat hyperkalemii. V kontrolované případové studii byl trimethoprim/sulfametoxazol v porovnání s amoxicilinem spojený s více než dvojnásobným zvýšením rizika náhlé smrti, pokud je podáván současně se spironolaktonem. Přestože výbor PRAC souhlasí s tím, že studie měla své limity, které brání posouzení kauzality, rozhodl, že teoretický biologický mechanismus aditivní hyperkalemie je silně přesvědčivým argumentem pro kauzalitu.

Zatímco spironolakton a trimethoprim mají potenciál způsobovat hyperkalemii, furosemid může naopak zvýšit riziko hypokalemie. Žádné studie nicméně nezkoumaly účinek furosemidu při interakci furosemidu/spironolaktonu v kombinaci s trimethoprimem/sulfamethoxazolem. Vzhledem k tomu, že hyperkalemie je vážný stav a za určitých okolností je možná jiná léčba než trimethoprimem/sulfamethoxazolem, došel výbor PRAC k názoru, že u přípravků obsahujících furosemid/spironolakton má být do bodů 4.4 a 4.5 v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) přidáno varování ohledně hyperkalemie.

S ohledem na dostupné údaje týkající se furosemidu/spironolaktonu se výbor PRAC rozhodl, že je třeba provést změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících furosemid/spironolakton.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se furosemidu/spironolaktonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících furosemid/spironolakton 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 furosemidu/spironolaktonu 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 (v tomto bodě mají léčivé přípravky s ohledem na tuto interakci obsahovat následující minimum informací).

Souběžné užívání léčivých přípravků způsobujících hyperkalemii se spironolaktonem může vést k závažné hyperkalemii.

Bod 4.5 (v tomto bodě mají léčivé přípravky s ohledem na tuto interakci obsahovat následující minimum informací).

Kromě jiných léčivých přípravků, které mohou způsobit hyperkalemii může souběžné podávání trimethoprimu / sulfamethoxazolu (kotrimoxazolu) se spironolaktonem vést ke klinicky významné hyperkalemii.

Příbalová informace

Bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

Upozornění a opatření

Souběžné podávání X s některými dalšími léky, náhražkami draslíku a potravinami bohatými na draslík může vést k závažné hyperkalemii (zvýšená hladina draslíku v krvi). Příznaky závažné hyperkalemie mohou zahrnovat svalové křeče, nepravidelný srdeční rytmus, průjem, pocit na zvracení, závratě nebo bolesti hlavy.

Další léčivé přípravky a X

- trimethoprim a kotrimoxazol

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	zasedání skupiny CMDh 26. července 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. září 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. listopad 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for furosemid/spironolacton blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Både spironolacton og trimethoprim kan forårsage hyperkaliæmi. I et case-kontrolleret studie, som sammenlignede med amoxicillin, var trimethoprim/sulfamethoxazol forbundet med mere end en to gange stigning i risikoen for pludselig død, når det administreres med spironolacton. Mens PRAC er enig i, at studiet havde nogle begrænsninger, som hindrer vurderingen af kausalitet, mener PRAC dog, at den teoretiske biologiske mekanisme af additiv hyperkaliæmi er så stærkt overbevisende for kausalitet.

Mens spironolacton og trimethoprim begge har potentiale til at forårsage hyperkaliæmi, kan furosemid til gengæld øge risikoen for hypokaliæmi, men ingen studier har undersøgt effekten af furosemid ved interaktion mellem furosemid/spironolacton i kombination med trimethoprim/sulfamethoxazol. I betragtning af at hyperkaliæmi er en alvorlig tilstand og i betragtning af, at alternative behandlingsmuligheder udover trimethoprim/sulfamethoxazol under visse omstændigheder kan være til rådighed, vurderer PRAC, at en advarsel bør føjes til pkt. 4.4. og 4.5. i produktresuméet for furosemid/spironolacton med hensyn til hyperkaliæmi.

På baggrund af tilgængelige data om furosemid/spironolacton betragtede PRAC derfor, at ændringer til produktresuméet for lægemidler indeholdende furosemid/spironolacton, var berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for furosemid/spironolacton er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder furosemid/spironolacton, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende furosemid/spironolacton allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Pkt. 4.4 (lægemidler bør som minimum indeholde følgende oplysninger i dette afsnit vedrørende denne interaktion).

Samtidig brug af lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi med spironolacton kan resultere i svær hyperkaliæmi.

Pkt. 4.5 (lægemidler bør som minimum indeholde følgende oplysninger i dette afsnit vedrørende denne interaktion).

Ud over andre lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kan samtidig brug af trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) med spironolacton resultere i klinisk relevant hyperkaliæmi.

Indlægsseddel

Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X
Advarsler og forsigtighedsregler

Samtidig brug af X med visse lægemidler, kaliumtilskud og mad rig på kalium kan føre til alvorlig hyperkaliæmi (forhøjet kalium i blodet). Symptomerne på alvorlig hyperkaliæmi kan omfatte muskelkramper, uregelmæssig hjerterytme, diarré, kvalme, svimmelhed eller hovedpine.

Brug af anden medicin sammen med X

- **trimethoprim og trimethoprim-sulfamethoxazol**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	3. september 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	2. november 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Furosemid/Spironolacton wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Sowohl Spironolacton als auch Trimethoprim können eine Hyperkaliämie verursachen. In einer Fall-Kontroll-Studie war Trimethoprim/Sulfamethoxazol, verglichen mit Amoxicillin, bei gleichzeitiger Gabe von Spironolacton mit einem mehr als zweifachen Anstieg des Risikos eines plötzlichen Todes assoziiert. Auch wenn der PRAC zustimmt, dass die Studie einige Einschränkungen hatte, die die Bewertung der Kausalität erschweren, betrachtet er dennoch den theoretischen biologischen Mechanismus einer additiven Hyperkaliämie bezüglich der Kausalität als äußerst überzeugend.

Während sowohl Spironolacton als auch Trimethoprim beide das Potenzial haben, eine Hyperkaliämie zu verursachen, kann Furosemid im Gegensatz dazu das Risiko einer Hypokaliämie erhöhen. Jedoch haben keine Studien die Wirkung von Furosemid auf die Interaktion von Furosemid/Spironolacton in Kombination mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol untersucht. Unter Berücksichtigung, dass Hyperkaliämie ein schwerwiegender Gesundheitszustand ist und dass unter einigen Umständen außer Trimethoprim/Spironolacton noch alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist der PRAC der Ansicht, dass ein Warnhinweis in Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Furosemid/Spironolacton bezüglich Hyperkaliämie ergänzt werden sollte.

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten bezüglich Furosemid/Spironolacton war der PRAC der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformationstexte von Arzneimitteln, die Furosemid/Spironolacton enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Furosemid/Spironolacton der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Furosemid/Spironolacton enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert 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 Furosemid/Spironolacton 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 Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4 (Arzneimittel sollten in diesem Abschnitt hinsichtlich dieser Wechselwirkung die folgenden Mindestangaben enthalten).

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

Abschnitt 4.5 (Arzneimittel sollten in diesem Abschnitt hinsichtlich dieser Wechselwirkung die folgenden Mindestangaben enthalten).

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Packungsbeilage

Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die gleichzeitige Verabreichung von X und bestimmten Arzneimitteln, Kaliumergänzungsmitteln und kaliumreichen Lebensmitteln kann zu einer schweren Hyperkaliämie (erhöhter Kaliumspiegel im Blut) führen. Symptome einer schweren Hyperkaliämie können Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen, Diarrhö, Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen sein.

Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

- **Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. September 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. November 2016

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 το συνδυασμό φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Τόσο η σπιρονολακτόνη όσο και η τριμεθοπρίμη μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποίησε σύγκριση με την αμοξυκιλλίνη, ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου αιφνίδιου θανάτου τουλάχιστον κατά δύο φορές όταν συγχορηγήθηκε με σπιρονολακτόνη. Παρόλο που η PRAC συμφωνεί ότι η μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς, οι οποίοι δυσχεραίνουν τον προσδιορισμό της αιτιότητας, κρίνει ότι ο θεωρητικός βιολογικός μηχανισμός της προσθετικής επίδρασης ως προς την πρόκληση υπερκαλιαιμίας αποτελεί ισχυρό αιτιολογικό παράγοντα.

Παρά το ότι αμφότερες η σπιρονολακτόνη και η τριμεθοπρίμη έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία, αντιθέτως η φουροσεμίδη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας, αλλά δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του ρόλου της φουροσεμίδης στην αλληλεπίδραση μεταξύ του συνδυασμού φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης και του συνδυασμού τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η υπερκαλιαιμία είναι μία σοβαρή κατάσταση και ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές εκτός του συνδυασμού τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης, η PRAC είναι της άποψης ότι θα πρέπει να προστεθεί μία προειδοποίηση στις παραγράφους 4.4. και 4.5. των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων (ΠΧΠ) του συνδυασμού φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης αναφορικά με την υπερκαλιαιμία.

Επομένως, εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων αναφορικά με το συνδυασμό φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης, η PRAC έκρινε απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν το συνδυασμό φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το συνδυασμό φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) το συνδυασμό φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης 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. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν το συνδυασμό φουροσεμίδης / σπιρονολακτόνης 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 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 (τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να περιλαμβάνουν κατ' ελάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες σε αυτήν την παράγραφο αναφορικά με αυτή την αλληλεπίδραση).

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία με σπιρονολακτόνη, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαιμία.

Παράγραφος 4.5 (τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να περιλαμβάνουν κατ' ελάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες σε αυτήν την παράγραφο αναφορικά με αυτήν την αλληλεπίδραση).

Εκτός από τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, η ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης (κοτριμοξαζόλη) με σπιρονολακτόνη μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση του X με ορισμένα φάρμακα, συμπληρώματα καλίου και τροφές πλούσιες σε κάλιο ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαιμία (αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα). Τα συμπτώματα της σοβαρής υπερκαλιαιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκές κράμπες, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, διάρροια, ναυτία, ζάλη ή πονοκέφαλο.

Άλλα φάρμακα και X

- **τριμεθοπρίμη και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Έγκριση της σύστασης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούλιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της σύστασης στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Σεπτεμβρίου 2016
Εφαρμογή της σύστασης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Νοεμβρίου 2016

Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for furosemide / spironolactone, the scientific conclusions are as follows:

Both spironolactone and trimethoprim can cause hyperkalaemia. In a case control study that compared with amoxicillin, trimethoprim / sulfamethoxazole was associated with a more than two fold increase in the risk of sudden death when co-administered with spironolactone. Whilst the PRAC agrees that the study had some limitations, which impede the judgment of causality, it nevertheless considers the theoretic biological mechanism of additive hyperkalaemia as strongly compelling for the causality.

While spironolactone and trimethoprim both have the potential to cause hyperkalaemia, furosemide may in return increase the risk of hypokalaemia, however no studies have investigated the effect of furosemide for the interaction of furosemide / spironolactone in combination with trimethoprim / sulfamethoxazole. Considering that hyperkalaemia is a severe condition and considering that under some circumstances alternative treatment options other than trimethoprim / sulfamethoxazole may be available, it is the opinion of the PRAC that a warning should be added to Section 4.4. and 4.5. of the summary of product characteristics (SmPCs) of furosemide / spironolactone as regards hyperkalaemia.

Therefore, in view of available data regarding furosemide / spironolactone, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing furosemide /spironolactone, were warranted.

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

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

On the basis of the scientific conclusions for furosemide / spironolactone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing furosemide / spironolactone is unchanged 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 furosemide / spironolactone 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 Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~) >

Summary of Product Characteristics

Section 4.4 (medicinal products should contain the following minimum information in this section regarding this interaction).

Concomitant use of medicinal products known to cause hyperkalaemia with spironolactone may result in severe hyperkalaemia.

Section 4.5 (medicinal products should contain the following minimum information in this section regarding this interaction).

In addition to other medicinal products known to cause hyperkalaemia concomitant use of trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) with spironolactone may result in clinically relevant hyperkalaemia.

Package Leaflet

Section 2 What you need to know before you take X

Warnings and precautions

Concomitant administration of X with certain medicines, potassium supplements and food rich in potassium may lead to severe hyperkalaemia (increased potassium blood level). The symptoms of severe hyperkalaemia might include muscle cramps, irregular heart rhythm, diarrhoea, nausea, dizziness or headache.

Other medicines and X

- **trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole**

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	July 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	3 September 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	2 November 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) 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 furosemida / espironolactona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Espironolactona y trimetoprim pueden ambos causar hiperpotasemia. En un estudio de casos y controles trimetoprim / sulfametoxazol, se asoció con un aumento de más del doble del riesgo de muerte súbita cuando se administraba conjuntamente con espironolactona, en comparación con amoxicilina. Mientras que el PRAC está de acuerdo con que el estudio tenía algunas limitaciones que impiden establecer la relación de causalidad no obstante considera que el mecanismo biológico teórico de la hiperpotasemia aditiva es fuertemente convincente a favor de la causalidad.

Mientras que espironolactona y trimetoprim tienen ambos el potencial de causar hiperpotasemia, furosemida en cambio puede aumentar el riesgo de hipopotasemia, sin embargo ningún estudio ha investigado el efecto de furosemida en la interacción de furosemida / espironolactona en combinación con trimetoprim / sulfametoxazol. Considerando que la hiperpotasemia es una condición grave y teniendo en cuenta que en algunas circunstancias pueden estar disponibles otras opciones de tratamiento alternativo distintas a trimetoprim / sulfametoxazol, la opinión del PRAC es que se debe añadir una advertencia en la Sección 4.4. y 4.5. del Resumen de las características del producto (Fichas técnicas) de furosemida / espironolactona en relación con la hiperpotasemia.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles sobre furosemida / espironolactona, el PRAC consideró que se justificaban los cambios en la información de los medicamentos que contengan furosemida / espironolactona.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para furosemida / espironolactona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) furosemida / espironolactona no se modifica 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 furosemida / espironolactona 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 Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4 (los medicamentos deben contener la siguiente información mínima en esta sección en relación con esta interacción)

El uso concomitante de medicamentos conocidos por provocar hiperpotasemia con espironolactona pueden causar hiperpotasemia grave.

Sección 4.5 (los medicamentos deben contener la siguiente información mínima en esta sección en relación con esta interacción)

Además de otros medicamentos conocidos por causar hiperpotasemia el uso concomitante de trimetoprim / sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede causar hiperpotasemia clínicamente relevante.

Prospecto

Sección 2 Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Advertencias y precauciones

La administración concomitante de X con algunos medicamentos, suplementos de potasio y alimentos ricos en potasio pueden dar lugar a una hiperpotasemia grave (nivel elevado de potasio en sangre). Los síntomas de una hiperpotasemia grave pueden incluir calambres musculares, ritmo del corazón irregular, diarrea, náusea, mareo o dolor de cabeza.

Toma de X con otros medicamentos

- **Trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Julio 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	3 Septiembre 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	2 Noviembre 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet furosemiidi/spironolaktooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Nii spironolaktoon kui ka trimetopriim võivad põhjustada hüperkaleemiat. Võrdlevas kontrolluuringus amoksitsiliiniga põhjustas trimetopriimi/sulfametoksasooli samaaegne manustamine spironolaktooniga surma tõenäosuse kahekordset tõusu. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustub, et uuringtulemuste piiratus raskendab otsustamist põhjusliku seose üle, kuid sellele vaatamata on arvamusel, et aditiivse hüperkaleemia teoreetiline bioloogiline tekkemehhanism viitab tugevalt põhjuslikule seosele.

Samal ajal spironolaktooni ja trimetopriimi potentsiaaliga põhjustada hüperkaleemiat võib furosemiid suurendada hüpokaleemia riski, kuid furosemiidi/spironolaktooni ja trimetopriimi/sulfametoksasooli koostoimeid samaaegsel kasutamisel ei ole uuritud. Arvestades hüperkaleemia kui seisundi raskust ning alternatiivsete ravivõimaluste olemasolu trimetopriimile/sulfametoksasoolile teatud tingimustel, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee arvates lisama hüperkaleemia hoiatuse furosemiidi/spironolaktooni ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4 ja 4.5.

Seetõttu, arvestades olemasolevaid andmeid furosemiidi/spironolaktooni kohta, on muudatused furosemiidi/spironolaktooni sisaldavate ravimite ravimiteabes ravimiohutuse riskihindamise komitee arvates põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Furosemiid/spironolaktoon kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeaineid furosemiid/spironolaktoon sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja 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 furosemiidi/spironolaktooni 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 ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse

(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst ~~läbikriipsutatud~~)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4 (peab sisaldama minimaalselt järgmist teavet nimetatud koostoime kohta):

Teadaolevalt hüperkaleemiat põhjustavate ravimite samaaegne kasutamine spironolaktooniga võib põhjustada rasket hüperkaleemiat.

Lõik 4.5 (peab sisaldama minimaalselt järgmist teavet nimetatud koostoime kohta):

Lisaks teistele, teadaolevalt hüperkaleemiat põhjustavatele ravimitele, võib trimetopriimi/sulfametoksasooli (kotrimoksasooli) samaaegne kasutamine spironolaktooniga põhjustada kliiniliselt olulist hüperkaleemiat.

Pakendi infoleht

Lõik 2, Mida on vaja teada enne X võtmist (kasutamist)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

X samaaegne manustamine teatud ravimitega, kaaliumipreparaatidega ja kaaliumirikka toiduga võib põhjustada rasket hüperkaleemiat (kõrgenenud kaaliumisisaldus veres). Raske hüperkaleemia sümptomid on muuhulgas lihastömbused, südamerütmi ebakorrapärasus, kõhulahtisus, iiveldus, pööritustunne või peavalu.

Muud ravimid ja X

- **Trimetopriim ja trimetopriim-sulfametoksasool**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek juulis 2016.
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	03. september 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02. november 2016

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt furosemidia/spironolaktonia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Sekä spironolaktoni että trimetopriimi voivat aiheuttaa hyperkalemiaa.

Tapaus-verrokkitutkimuksessa, jossa vertailtavana oli amoksisilliini, samanaikaisesti spironolaktonin kanssa annettu trimetopriimi/sulfametoksatsoli suurensi äkillisen kuoleman riskin yli kaksinkertaiseksi. Vaikka PRAC on yhtä mieltä siitä, että tutkimuksessa oli joitakin rajoituksia, jotka hankaloittavat syysuhteen arviointia, PRAC kuitenkin katsoo, että additiivisen hyperkalemian teoreettinen biologinen mekanismi viittaa vahvasti syysuhteeseen.

Vaikka sekä spironolaktoni että trimetopriimi voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, furosemidi voi puolestaan lisätä hypokalemian riskiä. Tutkimuksissa ei ole kuitenkaan tarkasteltu furosemidin vaikutusta yhteisvaikutukseen, kun furosemidia/spironolaktonia käytetään yhdessä trimetopriimin/sulfametoksatsolin kanssa. Ottaen huomioon, että hyperkalemia on vaikea tila ja että joissakin olosuhteissa voi olla käytettävissä muita hoitovaihtoehtoja kuin trimetopriimi/sulfametoksatsoli, PRAC on sitä mieltä, että furosemidin/spironolaktonin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.5 on lisättävä hyperkalemiaa koskeva varoitus.

Näin ollen PRAC katsoi, että furosemidista/spironolaktonista saatavilla olevan tiedon perusteella muutokset furosemidia/spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Furosemidia/spironolaktonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että furosemidia/spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4 (lääkevalmisteiden pitää sisältää seuraava tätä yhteisvaikutusta koskeva vähimmäistieto tässä kohdassa).

Tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttö samanaikaisesti spironolaktonin kanssa saattaa johtaa vaikeaan hyperkalemiaan.

Kohta 4.5 (lääkevalmisteiden pitää sisältää seuraava tätä yhteisvaikutusta koskeva vähimmäistieto tässä kohdassa).

Muiden tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden lisäksi trimetopriimin/sulfametoksatsolin käyttö samanaikaisesti spironolaktonin kanssa saattaa johtaa kliinisesti merkitykselliseen hyperkalemiaan.

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Varoitukset ja varotoimet

X:n käyttö samanaikaisesti tiettyjen lääkkeiden, kaliumlisien ja paljon kaliumia sisältävän ruuan kanssa voi johtaa vaikeaan hyperkalemiaan (kohonnut veren kaliumpitoisuus). Vaikean hyperkalemian oireita voivat olla lihaskouristukset, epäsäännöllinen sydämen syke, ripuli, pahoinvointi, huimaus tai päänsärky.

Muut lääkevalmisteet ja X

- **trimetopriimi ja trimetopriimi-sulfametoksatsoliyhdistelmä**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3.9.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2.11.2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le furosémide-spirolactone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

La spironolactone et le triméthoprime peuvent tous les deux causer une hyperkaliémie. Dans une étude cas-témoins de comparaison avec l'amoxicilline, la combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazole était associée à un risque de mort subite deux fois plus élevé lorsqu'elle était co-administrée avec la spironolactone. Bien que le PRAC accepte que l'étude ait des limitations atténuant ainsi le jugement de causalité, il considère néanmoins que le mécanisme biologique théorique de l'hyperkaliémie additionnelle est très certainement impliqué dans la causalité.

Alors que la spironolactone et le triméthoprime peuvent tous les deux causer une hyperkaliémie, le furosémide peut quant à lui augmenter le risque d'hypokaliémie. Il n'existe cependant aucune étude ayant recherché l'effet du furosémide pour l'interaction furosémide-spirolactone dans l'association avec triméthoprime-sulfaméthoxazole. Dans la mesure où l'hyperkaliémie est considérée comme un état sévère et dans la mesure où dans certaines circonstances des options de traitement autre que triméthoprime-sulfaméthoxazole sont disponibles, le PRAC recommande l'ajout d'un avertissement dans les rubriques 4.4 et 4.5 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de furosémide-spirolactone concernant l'hyperkaliémie.

Par conséquent, et au vu des données disponibles relatives au furosémide-spirolactone, le PRAC considère que les changements de l'information produit des médicaments contenant du furosémide-spirolactone sont justifiés.

Le CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human [Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées]) est d'accord avec les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au furosémide-spirolactone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicaments contenant la substance active furosémide-spirolactone est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR doit ou doivent être modifié(es). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du furosémide-spirolactone sont actuellement autorisés dans l'UE ou soumis à de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations produit du ou des médicaments
autorisé(s) au niveau national**

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

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4 (les médicaments doivent avoir, au minimum, les informations suivantes dans cette rubrique concernant cette interaction).

L'utilisation concomitante de la spironolactone avec des médicaments susceptibles d'induire une hyperkaliémie peut entraîner une hyperkaliémie sévère.

Rubrique 4.5 (les médicaments doivent avoir, au minimum, les informations suivantes dans cette rubrique concernant cette interaction).

Comme les médicaments susceptibles d'induire une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de la spironolactone avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) peut entraîner une hyperkaliémie accompagnée de signes cliniques.

Notice

Rubrique 2 Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X

Avertissements et précautions

L'utilisation concomitante de X avec certains médicaments, des suppléments de potassium ou de la nourriture riche en potassium peut entraîner une hyperkaliémie sévère (augmentation des niveaux sanguins de potassium). Les symptômes de l'hyperkaliémie sévère comprennent des crampes musculaires, battements irréguliers du cœur, diarrhées, nausées, vertiges ou maux de tête.

Autres médicaments et X

- **triméthoprime et triméthoprime-sulfaméthoxazole**

Annexe III

Calendrier pour la mise en œuvre de cette position

Calendrier pour la mise en œuvre de cette position

Adoption de la position du CMDh :	Réunion du CMDh de juillet 2016
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	3 septembre 2016
Mise en œuvre de la position par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	2 novembre 2016

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za furosemid/spironolakton, znanstveni zaključci su sljedeći:

I spironolakton i trimetoprim mogu uzrokovati hiperkalijemiju. U istraživanju parova u usporedbi s amoksicilinom, trimetoprim/sulfametoksazol bio je povezan s više nego dvostrukim povećanjem rizika od iznenadne smrti kad se primjenjivao istodobno sa spironolaktonom. Iako se PRAC slaže da ispitivanje ima određena ograničenja koja ometaju procjenu uzročno posljedične povezanosti, ipak smatra da je teoretski biološki mehanizam aditivne hiperkalijemije jednako jako uvjerljiv za uzročnu povezanost.

Spironolakton i trimetoprim imaju potencijal uzrokovanja hiperkalijemije, dok furosemid može povećati rizik od hipokalijemije, međutim nijedno ispitivanje nije istražilo učinak furosemida za interakciju furosemid/spironolakton u kombinaciji s trimetoprimom/sulfametoksazolom. S obzirom da je hiperkalijemija teško stanje i da u nekim okolnostima osim trimetoprima/sulfametoksazola mogu biti dostupne zamjenske opcije liječenja, PRAC-ovo je mišljenje da je potrebno dodati upozorenje u dio 4.4. i 4.5. sažetka opisa svojstava lijeka furosemida/spironolaktona, vezano uz hiperkalijemiju.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka vezanih uz furosemid/spironolakton, PRAC je smatrao da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže furosemid/spironolakton opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za furosemid/spironolakton, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) furosemid/spironolakton nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a 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 koji sadrže furosemid / spironolakton trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4 (lijekovi u ovom dijelu trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije koje se odnose na ovu interakciju).

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalijemiju sa spironolaktonom može dovesti do teške hiperkalijemije.

Dio 4.5 (lijekovi u ovom dijelu trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije koje se odnose na ovu interakciju).

Uz druge lijekove za koje je poznato da uzrokuju hiperkalijemiju, istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazola) sa spironolaktonom može dovesti do klinički značajne hiperkalijemije.

Uputa o lijeku

Dio 2 Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza

Istodobna primjena lijeka X s određenim lijekovima, dodacima kalija i hranom bogatom kalijem može dovesti do teške hiperkalijemije (povećana razina kalija u krvi). Simptomi teške hiperkalijemije mogu uključiti grčeve u mišićima, nepravilan srčani ritam, proljev, mučninu, omaglicu ili glavobolju.

Drugi lijekovi i X

- **trimetoprim i trimetoprim-sulfametoksazol**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. rujna 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	2. studenog 2016

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a furoszemid/spironolakton-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A spironolakton és a trimetoprim is okozhat hiperkalémiát. Egy amoxicillinnel és trimetoprim/szulfametoxazol-lal végzett összehasonlító eset-kontroll vizsgálatban a hirtelen halál kockázata több mint kétszeres emelkedést mutatott, ha egyidejűleg spironolakton is alkalmaztak. A PRAC egyetért azzal, hogy a vizsgálatnak vannak bizonyos korlátai, melyek akadályozzák az ok-okozati összefüggés megállapítását, ugyanakkor mégis úgy ítéli meg, hogy az additív hiperkalémia elméleti biológiai hatásmechanizmusa jelentős szerepet játszik az ok-okozati összefüggésben.

Míg mind a spironolakton mind a trimetoprim hiperkalémiát okozhat, velük ellentétben a furoszemid a hipokalémia kockázatát növeli. Nem vizsgálták ugyanakkor a furoszemid hatását a furoszemid/spironolakton és a trimetoprim/szulfametoxazol kombináció közötti gyógyszerkölcsonhatás során. Figyelembe véve, hogy a hiperkalémia egy súlyos állapot és hogy bizonyos körülmények között a trimetoprim/szulfametoxazol-on kívül egyéb alternatív kezelés is elérhető a PRAC-nak az a véleménye, hogy ki kell egészíteni a a furoszemid/spironolakton alkalmazási előírásának 4.4 és 4.5 pontjait a hiperkalémiára vonatkozó figyelmeztetéssel.

A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC indokoltnak tartja módosítások végrehajtását a furoszemid/spironolakton-t tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A furoszemid/spironolakton -ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a furoszemid/spironolakton hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, 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, furoszemid/spironolakton-t tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek 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

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

4.4 pont (a gyógyszerek alkalmazási előírása e pontjának legalább az alábbi adatokat kell tartalmaznia erre a kölcsönhatásra vonatkozóan).

Az ismerten hiperkalemiát okozó gyógyszerek és a spironolakton együttes alkalmazása súlyos hiperkalemiához vezethet.

4.5 pont (a gyógyszer alkalmazási előírása e pontjának legalább az alábbi adatokat kell tartalmaznia erre a kölcsönhatásra vonatkozóan).

Egyéb, ismerten hiperkalémiát okozó gyógyszerekkel, úgymint trimetoprim/szulfametoxazol (co-trimoxazol) –lal együtt alkalmazva a spironolakton klinikailag jelentős hiperkalémiát okozhat.

Betegtájékoztató

2 Tudnivalók x alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

X egyidejű alkalmazása bizonyos gyógyszerekkel, kálium pótlókkal és káliumban gazdag ételekkel súlyos hiperkalémiához (a vér emelkedett káliumszintje) vezethet. A súlyos hiperkalémia tünetei lehetnek az izomgörcsök, szabálytalan szívritmus, hasmenés, hányinger, szédülés és fejfájás.

Egyéb gyógyszerek és X

- **trimetoprim és trimetoprim-szulfametoxazol**

III melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. júliusi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. szeptember 3.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. november 2.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir furosemid / spironolacton eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Bæði spironolacton og trimethoprim geta valdið blóðkalíumhækkun. Í tilvikarannsókn með samanburði á amoxicillini, tengdist trimethoprim / sulfamethoxazol meira en tvöfalt aukinni hættu á skyndidauða við samhliða gjöf spironolactons. Þótt PRAC fallist á að rannsóknin sé nokkrum takmörkunum háð sem torveldar mat á orsakasambandi telur það engu að síður að tilgáta um líffræðilegan verkunarhátt viðbótarblóðkalíumhækkunar sé afar sannfærandi sem orsakasamband.

Þótt spironolacton og trimethoprim geti valdið blóðkalíumhækkun kemur á móti að furosemid getur aukið hættu á blóðkalíumlækkun, þó hafa engar rannsóknir verið gerðar á áhrifum furosemids á milliverkanir furosemids / spironolactons í samsettri meðferð með trimethoprimi / sulfamethoxazoli. Með alvarleika blóðkalíumhækkunar í huga og að undir vissum kringumstæðum geta önnur meðferðarúrræði en trimethoprim / sulfamethoxazol verið fyrir hendi, telur PRAC að bæta eigi sérstökum varnaðarorðum um blóðkalíumhækkun við í kafla 4.4. og 4.5. í samantekt á eiginleikum (SmPC) furosemids / spironolactons.

Því telur PRAC, byggt á niðurstöðum sem lagðar hafa verið fram varðandi furosemide/spironolacton, að breytingar á lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda furosemid / spironolacton séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir furosemid / spironolacton telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem inniheldur virku efnin furosemid / spironolacton, sé óbreytt 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 furosemid / spironolacton og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til í samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafli 4.4 (í kaflanum eiga að vera eftirfarandi lágmarksupplýsingar um þessa milliverkun).

Samhliða notkun lyfja sem vitað er að valda blóðkalíumhækkun og spironolactons getur leitt til verulegrar blóðkalíumhækkunar.

Kafli 4.5 (í kaflanum eiga að vera eftirfarandi lágmarksupplýsingar um þessa milliverkun).

Auk annarra lyfja sem vitað er að valda blóðkalíumhækkun getur notkun trimethoprim/sulfamethoxazols (co-trimoxazol) ásamt spironolactoni leitt til blóðkalíumhækkunar sem skiptir máli klínískt.

Fylgiseðill

Kafli 2 Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Gjöf X samhliða ákveðnum lyfjum, kalíumuppbót og kalíumríkri fæðu getur valdið verulegri blóðkalíumhækkun (aukið kalíum í blóði). Einkenni verulegrar blóðkalíumhækkunar geta meðal annars verið sinadráttur, óeðlilegur hjartsláttur, niðurgangur, ógleði, sundl eða höfuðverkur.

Notkun annarra lyfja samhliða X

- **trimethoprim og trimethoprim-sulfamethoxazol**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Júlí 2016 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. september 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. nóvember 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell' autorizzazione 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 furosemide/spironolattone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sia spironolattone che trimetoprim possono causare iperkaliemia. In uno studio caso-controllo l'uso di trimetoprim/sulfametossazolo quando co-somministrato con spironolattone è stato associato ad un aumento del rischio di morte improvvisa di oltre due volte rispetto all'uso di amoxicillina. Mentre concorda sul fatto che lo studio ha alcuni limiti che impediscono il giudizio di causalità, il PRAC ritiene tuttavia, che il teorico meccanismo biologico che determina una iperkaliemia additiva sia fortemente convincente per la causalità.

Mentre spironolattone e trimetoprim sono potenzialmente in grado di causare iperkaliemia, furosemide può al contrario aumentare il rischio di ipokaliemia, ma nessuno studio ha esaminato l'effetto di furosemide per l'interazione di furosemide/spironolattone in associazione con trimetoprim / sulfametossazolo. Considerando che l'iperkaliemia è una condizione grave e considerando che in alcune circostanze possono essere disponibili opzioni terapeutiche alternative diverse da trimetoprim / sulfametossazolo, è opinione del PRAC che debba essere aggiunta un'avvertenza al paragrafo 4.4. e 4.5. del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di furosemide/spironolattone per quanto riguarda l'iperkaliemia.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili riguardanti furosemide/spironolattone, il PRAC ritiene giustificate le modifiche apportate alle informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti furosemide/spironolattone.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell' autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su furosemide/spironolattone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti i principi attivi furosemide/spironolattone sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti furosemide/spironolattone, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE, siano modificate di conseguenza.

Allegato II

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

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto

(nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Paragrafo 4.4 (i medicinali devono contenere le seguenti minime informazioni in questa sezione relative a questa interazione).

L'uso concomitante di farmaci noti per causare iperkaliemia con spironolattone può causare grave iperkaliemia.

Paragrafo 4.5 (i medicinali devono contenere le seguenti minime informazioni in questa sezione relative a questa interazione).

In aggiunta ad altri farmaci noti per causare iperkaliemia, l'uso concomitante di trimetoprim / sulfametossazolo (cotrimossazolo) con spironolattone può causare iperkaliemia clinicamente rilevante.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

"Avvertenze e precauzioni,

La somministrazione concomitante di X con alcuni farmaci, integratori di potassio e alimenti ricchi di potassio può portare a grave iperpotassiemia (aumento del livello di potassio nel sangue). I sintomi di grave iperpotassiemia possono includere crampi muscolari, battito cardiaco irregolare, diarrea, nausea, capogiri o mal di testa.

Altri medicinali e X

- **trimetoprim e trimetoprim-sulfametossazolo**

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 settembre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 novembre 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto furozemido/spironolaktono periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Ir spironolaktonas, ir trimetoprimas gali sukelti hiperkalemiją. Atvejo kontrolės tyrimo metu trimetoprino/sulfametoksazolo vartojimas kartu su spironolaktonu buvo susijęs su staigios mirties rizikos padidėjimu daugiau kaip du kartus (kaip lyginamasis vaistinis preparatas buvo vartojamas amoksicilinas). PRAC sutinka, kad tyrimas turėjo tam tikrų apribojimų, trukdančių priežastingumo nustatymą, tačiau vis dėlto mano, kad teorinis biologinis adityvaus hiperkalemiją sukeliančio poveikio pasireiškimo mechanizmas reikšmingai paremia priežastinį ryšį.

Ir spironolaktonas, ir trimetoprimas gali sukelti hiperkalemiją, o furozemidas gali didinti hipokalemijos pasireiškimo riziką, tačiau furozemido tyrimų, vertinant furozemido/spironolaktono ir kartu vartojamo trimetoprino/sulfametoksazolo sąveiką, neatlikta. Atsižvelgiant į tai, kad hiperkalemija yra sunki būklė ir tam tikromis aplinkybėmis gali būti skiriamas gydymui trimetoprimu/sulfametoksazolu alternatyvus gydymas, PRAC mano, kad furozemido/spironolaktono preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.4. ir 4.5. skyrius reikia papildyti įspėjimu apie hiperkalemiją.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie furozemidą/spironolaktoną, PRAC mano, kad reikia keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra furozemido/spironolaktono, informacinius dokumentus.

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

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl furozemido/spironolaktono, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra furozemido/spironolaktono, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti 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 furozemido/spironolaktono, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius (šiuo skyriuje turi būti toliau nurodyta minimali informacija apie šių vaistinių preparatų sąveiką).

Hiperkalemija sukeliančių vaistinių preparatų vartojimas kartu su spironolaktonu gali sukelti sunkią hiperkalemiją.

4.5 skyrius (šiuo skyriuje turi būti toliau nurodyta minimali informacija apie šių vaistinių preparatų sąveiką).

Kaip ir vartojant kitus hiperkalemiją sukeliančius vaistinius preparatus, trimetoprino/sulfametoksazolo (kotrimoksazolio) vartojimas kartu su spironolaktonu gali sukelti kliniškai reikšmingą hiperkalemiją.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

X vartojimas kartu su tam tikrais vaistais, kalio papildais ar maistu, kuriame yra daug kalio, gali sukelti sunkią hiperkalemiją (kalio kiekio kraujyje padidėjimą). Galimi sunkios hiperkalemijos simptomai yra raumenų mėšlungis, neritmiškas širdies plakimas, viduriavimas, pykinimas, svaigulys arba galvos skausmas.

Kiti vaistai ir X

- **trimetoprinas ir trimetoprinas-sulfametoksazolas**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2016 m. liepos mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-09-03
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-11-02

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 furosemīda/spironolaktona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Gan spironolaktons, gan trimetoprimis var izraisīt hiperkaliēmiju. Gadījumu kontroles pētījumā, salīdzinot ar amoksicilīnu, trimetoprima/sulfametoksazola lietošana bija saistīta ar vairāk nekā divas reizes lielāku pēkšņas nāves risku, ja vienlaicīgi tika lietots spironolaktons. Lai gan PRAC piekrīt, ka pētījumam ir daži ierobežojumi, kas apgrūtina sniegt spriedumu par cēloņsakarību, tā tomēr uzskata, ka teorētiski bioloģiskais hiperkaliēmiju veicinošais mehānisms pārliecinoši saistīts ar cēloņsakarību.

Lai gan spironolaktons un trimetoprimis var izraisīt hiperkaliēmiju, furosemīds turpretī var palielināt hipokaliēmijas risku, tomēr pētījumos nav noskaidrota furosemīda ietekme uz furosemīda/spironolaktona mijiedarbību ar trimetoprimu/sulfametoksazolu. Ņemot vērā to, ka hiperkaliēmija ir smags stāvoklis un noteiktos apstākļos var būt pieejamas citas terapijas izvēles nekā trimetoprimis/sulfametoksazols, PRAC uzskata, ka furosemīda/spironolaktona zāļu apraksta (ZA) 4.4. un 4.5. apakšpunktā jāiekļauj brīdinājums par hiperkaliēmiju.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par furosemīdu/spironolaktonu, PRAC uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas furosemīdu/spironolaktonu saturošu zāļu informācijā.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par furosemīdu/spironolaktonu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur furosemīdu/spironolaktonu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur furosemīdu/spironolaktonu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts (šajā apakšpunktā jābūt vismaz turpmāk minētai informācijai par šo zāļu mijiedarbību).

Zāļu, par kurām ir zināms, ka tās var izraisīt hiperkaliēmiju, vienlaicīga lietošana ar spironolaktonu var izraisīt smagu hiperkaliēmiju.

4.5. apakšpunkts (šajā apakšpunktā jābūt vismaz turpmāk minētai informācijai par šo zāļu mijiedarbību).

Papildu citām zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa hiperkaliēmiju, vienlaicīga trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazola) lietošana ar spironolaktonu var izraisīt klīniski nozīmīgu hiperkaliēmiju.

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīga X lietošana ar noteiktām zālēm, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem un ar kāliju bagātu pārtiku var izraisīt smagu hiperkaliēmiju (paaugstinātu kālija līmeni asinīs). Smagas hiperkaliēmijas simptomi var būt muskuļu krampji, neregulāra sirdsdarbība, caureja, slikta dūša, reibonis vai galvassāpes.

Citas zāles un X

- **trimetoprimis un trimetoprimis-sulfametoksazols**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2016. gada jūlija CMDh sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2016. gada 3. septembris
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 2. novembris

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal furosemide / spironolactone, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Kemm spironolactone kif ukoll trimethoprim jistgħu jikkawżaw iperkalimja. Fi studju ta' każijiet u kontrolli li qabbel ma' amoxicillin, trimethoprim / sulfamethoxazole ġie assoċjat ma' żieda ta' aktar minn darbtejn fir-riskju ta' mewt għall-għarrieda meta ngħata flimkien ma' spironolactone. Filwaqt li l-PRAC jaqbel li l-istudju kellu xi limitazzjonijiet, li jimpedixxu l-għudikazzjoni tal-kawża, madankollu xorta jqis il-mekkaniżmu bijoloġiku teoretiku ta' iperkalimja adittiva bħala xhieda qawwija tal-kawża.

Filwaqt li kemm spironolactone kif ukoll trimethoprim għandhom il-potenzjal li jikkawżaw iperkalimja, furosemide, mill-banda l-oħra, jista' jżid ir-riskju ta' ipokalimja, madankollu l-edba studju ma investiga l-effett ta' furosemide għall-interazzjoni ta' furosemide / spironolactone flimkien ma' trimethoprim / sulfamethoxazole. Meta wieħed iqis li l-iperkalimja hija kundizzjoni severa u meta wieħed iqis li f'xi ċirkustanzi jistgħu jkunu disponibbli trattamenti alternattivi oħra minbarra trimethoprim / sulfamethoxazole, il-PRAC huwa tal-opinjoni li għandha tiżdied twissija f'Sezzjoni 4.4. u 4.5. tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPCs, summary of product characteristics) ta' furosemide / spironolactone dwar l-iperkalimja.

Għalhekk, skont id-dejta disponibbli fir-rigward ta' furosemide / spironolactone il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodotti mediċinali li fihom furosemide / spironolactone, kienu ġġustifikati.

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

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

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal furosemide / spironolactone is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom furosemide / spironolactone mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom furosemide / spironolactone huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti 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
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~) >

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4 (il-prodotti mediċinali għandu jkun fihom l-informazzjoni minima li ġejja f'din is-sezzjoni dwar din l-interazzjoni).

L-użu flimkien ta' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw iperkalimja ma' spironolactone jista' jwassal għal iperkalimja severa.

Sezzjoni 4.5 (il-prodotti mediċinali għandu jkun fihom l-informazzjoni minima li ġejja f'din is-sezzjoni dwar din l-interazzjoni).

Apparti prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw iperkalimja l-użu ta' trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) flimkien ma' spironolactone jista' jwassal għal iperkalimja klinikament rilevanti.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu X

Twissijiet u prekawzjonijiet

L-għoti ta' X flimkien ma' ċerti mediċini oħra, supplimenti tal-potassju u ikel li fih ħafna potassju jista' jwassal għal iperkalimja severa (żieda fil-livell tal-potassju fid-demm). Is-sintomi ta' iperkalimja severa tista' tinkludi bugħawwiġijiet fil-muskoli, ritmu irregolari fit-taħbit tal-qalb , dijarea, nawsja, sturdament jew uġiġħ ta' ras.

Mediċini oħra u X

- **trimethoprim u trimethoprim-sulfamethoxazole**

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Lulju 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	3 Settembru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	2 Novembru 2016

BIJLAGE I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) 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 furosemide/spironolacton, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Zowel spironolacton als trimethoprim kunnen hyperkaliëmie veroorzaken. In een patiënt-controlestudie waarbij het met amoxicilline werd vergeleken, werd trimethoprim/sulfamethoxazol in verband gebracht met een meer dan tweevoudige verhoging van het risico op een plotselinge dood bij gelijktijdige toediening met spironolacton. Terwijl het PRAC het ermee eens is dat de studie een aantal beperkingen had die de beoordeling van het oorzakelijk verband belemmeren, is het niettemin van mening dat het theoretische biologische mechanisme van bijkomende hyperkaliëmie overtuigend is voor het oorzakelijk verband.

Terwijl spironolacton en trimethoprim beide het potentieel hebben om hyperkaliëmie te veroorzaken, zou furosemide het risico op hypokaliëmie op zijn beurt kunnen verhogen. Er zijn echter geen studies die het effect van furosemide voor de interactie van furosemide/spironolacton in combinatie met trimethoprim/sulfamethoxazol hebben onderzocht. Gezien het feit dat hyperkaliëmie een ernstige aandoening is en gezien het feit dat onder bepaalde omstandigheden andere behandelingsmogelijkheden dan trimethoprim/sulfamethoxazol beschikbaar zijn, is het PRAC van mening dat een waarschuwing aan paragraaf 4.4 en 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van furosemide/spironolacton wat betreft hyperkaliëmie moet worden toegevoegd.

Gezien de beschikbare gegevens was het PRAC derhalve van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die furosemide/spironolacton bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

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 furosemide/spironolacton is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) die de werkzame stoffen furosemide/spironolacton bevatten onveranderd 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 furosemide/spironolacton 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 vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4 (geneesmiddelen moeten met betrekking tot deze interactie, minstens de volgende informatie bevatten).

Het gelijktijdige gebruik van spironolacton samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken, kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie.

Rubriek 4.5 (geneesmiddelen moeten met betrekking tot deze interactie minstens de volgende informatie bevatten).

In aanvulling op andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) met spironolacton resulteren in klinisch relevante hyperkaliëmie.

Bijsluiter

Rubriek 2 "Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?"

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

De gelijktijdige toediening van X met bepaalde geneesmiddelen, kaliumsupplementen en voedingsmiddelen rijk aan kalium kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie (verhoogd kaliumgehalte in het bloed). De symptomen van ernstige hyperkaliëmie kunnen de volgende zijn: spierkrampen, onregelmatig hartritme, diarree, misselijkheid, duizeligheid of hoofdpijn.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

- **trimethoprim en trimethoprim-sulfamethoxazol**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Juli 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	3 september 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 november 2016

Vedlegg I

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

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for furosemid/spironolakton er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Både spironolakton og trimetoprim kan forårsake hyperkalemi. I en sammenlignende studie mot amoksisillin var trimetoprim/sulfametoksazol knyttet til en mer enn dobling av risikoen for plutselig død når det ble gitt sammen med spironolakton. Selv om PRAC er enig i at studien har visse begrensninger som påvirker vurderingen av årsakssammenheng, mener PRAC likevel at den teoretiske biologiske mekanismen for additiv hyperkalemi taler sterkt for en årsakssammenheng.

Mens både spironolakton og trimetoprim kan forårsake hyperkalemi, kan furosemid øke risikoen for hypokalemi. Imidlertid har ikke effekten av furosemid på interaksjonen mellom furosemid/spironolakton kombinert med trimetoprim/sulfametoksazol blitt studert. Tatt i betraktning at hyperkalemi er en alvorlig tilstand og at under noen omstendigheter kan andre behandlingsalternativer enn trimetoprim/sulfametoksazol være tilgjengelige, mener PRAC at en advarsel vedrørende hyperkalemi bør legges til i pkt. 4.4 og 4.5 i preparatomtalen (SPC) til furosemid/spironolakton.

I lys av tilgjengelige data for furosemid/spironolakton, mener PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder furosemid/spironolakton er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for furosemid/spironolakton mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder furosemid/spironolakton er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder furosemid/spironolakton 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 produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Pkt. 4.4 (legemidler skal inneholde følgende minimumsinformasjon om interaksjonen i dette punktet).

Samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi og spironolakton kan gi alvorlig hyperkalemi.

Pkt. 4.5 (legemidler skal inneholde følgende minimumsinformasjon om interaksjonen i dette punktet).

I tillegg til andre legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi, kan samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol) og spironolakton resultere i klinisk relevant hyperkalemi.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk av X og enkelte andre legemidler, kaliumtilskudd og mat som inneholder mye kalium kan føre til alvorlig hyperkalemi (økte nivåer av kalium i blodet). Symptomer på alvorlig hyperkalemi kan inkludere muskelkramper, uregelmessig hjerterytme, diaré, kvalme, svimmelhet eller hodepine.

Andre legemidler og X

- **trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juli 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	03/09/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/11/2016

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 furosemidu ze spironolaktonem, wnioski naukowe są następujące:

Zarówno spironolakton, jak i trimetoprim mogą powodować hiperkaliemię. W badaniu kontrolno-klinicznym, porównującym amoksylinę oraz trimetoprim w skojarzeniu z sulfametoksazolem, zaobserwowano, że podczas jednoczesnego stosowania ze spironolaktonem, stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem związane było z więcej niż dwukrotnie zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci. Choć PRAC zgadza się, że badanie miało pewne ograniczenia, co utrudnia ocenę związku przyczynowego, nie mniej jednak teoretyczny biologiczny mechanizm addytywnej hiperkaliemii postrzega jako silnie istotny dla związku przyczynowego.

Podczas gdy zarówno spironolakton jak i trimetoprim mogą powodować hiperkaliemię, furosemid może z kolei zwiększać ryzyko hipokaliemii. Nie istnieją jednak badania, które oceniałyby wpływ furosemidu w kontekście interakcji skojarzenia furosemidu ze spironolaktonem ze skojarzeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem. Biorąc pod uwagę, że hiperkaliemia jest ciężkim stanem oraz że w pewnych okolicznościach dostępne mogą być alternatywne metody leczenia, inne niż trimetoprim ze spironolaktonem, w opinii PRAC w punkcie 4.4 oraz 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktów złożonych zawierających furosemid ze spironolaktonem należy dodać ostrzeżenie dotyczące hiperkaliemii.

Dlatego, w oparciu o dostępne dane dotyczące furosemidu ze spironolaktonem, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w druki informacyjne produktów leczniczych zawierających furosemid ze spironolaktonem.

Grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących furosemidu ze spironolaktonem, grupa koordynacyjna CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających furosemid ze spironolaktonem pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinny zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające furosemid ze spironolaktonem 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 produktów leczniczych
dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych**

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4 (produkty lecznicze powinny zawierać w tym punkcie przynajmniej poniższą informację na temat tej interakcji).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych powodujących hiperkaliemię ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii.

Punkt 4.5 (produkty lecznicze powinny zawierać w tym punkcie przynajmniej poniższą informację na temat tej interakcji).

Poza innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować hiperkaliemię, jednoczesne stosowanie trimetoprimu w skojarzeniu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) ze spironolaktonem może prowadzić do istotnej klinicznie hiperkaliemii.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Informacja ważne przed zastosowaniem leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jednoczesne stosowanie leku X z pewnymi lekami, suplementami potasu oraz jedzeniem z wysoką zawartością potasu może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii (zwiększonego stężenia potasu we krwi). Objawy ciężkiej hiperkaliemii mogą obejmować skurcze mięśni, nieregularny rytm serca, biegunkę, nudności, zawroty głowy lub ból głowy.

Lek X a inne leki

- **trimetoprim oraz trimetoprim w skojarzeniu z sulfametoksazolem**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2016
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	3 września 2016
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 listopada 2016

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da
Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação PRAC no PSUR para a furosemida / espironolactona, as conclusões científicas são as seguintes:

Quer espironolactona quer trimetoprim podem provocar hipercalemia. Num estudo de controlo que comparou com amoxicilina, trimetoprim/sulfametoxazol foi associado a um aumento de mais de duas vezes do risco de morte súbita quando co-administrado com espironolactona. Embora o PRAC concorde que o estudo teve algumas limitações, que impedem o julgamento de causalidade, considera, não obstante, o mecanismo biológico teórico da hipercalemia aditiva como fortemente convincente para a causalidade.

Enquanto a espironolactona e o trimetoprim têm potencial para causar hipercalemia, a furosemida pode, por sua vez, aumentar o risco de hipocalemia, embora não tivessem havido estudos que investigassem o efeito da furosemida na interação furosemida / espironolactona em combinação com trimetoprim / sulfametoxazol. Considerando que a hipercalemia é uma condição grave, e considerando que sob algumas circunstâncias podem estar disponíveis opções de tratamento alternativo além do trimetoprim / sulfametoxazol, é a opinião do PRAC que deve ser adicionada uma advertência às Secções 4.4 e 4.5 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) da furosemida / espironolactona no que respeita à hipercalemia.

Por conseguinte, perante os dados disponíveis sobre a furosemida / espironolactona, o PRAC considerou que as alterações à informação de produto de medicamentos contendo furosemida / espironolactona se justificavam.

O CHMP concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à furosemida / espironolactona, o CHMP considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo furosemida / espironolactona permanece inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP entende que os termos das Autorizações de Introdução de Mercado dos medicamentos no âmbito deste único PSUR devem ser alterados. Na medida em que há mais medicamentos contendo furosemida / espironolactona atualmente autorizados na UE ou que estão sujeitos a futuros processos de autorizações na UE, o CHMP recomenda que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado devem ser alterados.

Anexo II

Alterações à informação do produto do medicamento autorizado a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a bold**, texto apagado ~~rasurado~~).

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4 (os medicamentos devem conter a seguinte informação mínima sobre esta interação nesta secção).

O uso concomitante de medicamentos conhecidos por causarem hipercalemia com espironolactona pode resultar em hipercalemia grave.

Secção 4.5 (os medicamentos devem conter a seguinte informação mínima sobre esta interação nesta secção).

Além de outros medicamentos conhecidos por causarem hipercalemia, o uso concomitante de trimetoprim / sulfametoxazol com espironolactona pode resultar em hipercalemia clinicamente relevante.

Folheto Informativo

Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Advertências e precauções

A administração concomitante de X com certos medicamentos, suplementos de potássio, e comida rica em potássio pode levar a hipercalemia grave (níveis séricos de potássio elevados). Os sintomas de hipercalemia grave incluem câimbras musculares, ritmo cardíaco irregular, diarreia, náuseas, tonturas e dor de cabeça.

Outros medicamentos e X

- **trimetoprim e trimetoprim-sulfametoxazol**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente decisão

Calendário para a implementação da presente decisão

Adoção da posição do CHMP:	Reunião CHMP de julho de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 Setembro 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros: (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 Novembro 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru furosemidă/spironolactonă, concluziile științifice sunt următoarele:

Atât spironolactona, cât și trimetoprimul pot provoca hiperkaliemie. Într-un studiu caz-control, cu comparator amoxicilina, combinația trimetoprim/sulfametoxazol s-a asociat cu o creștere peste două ori a riscului de moarte subită atunci când s-a administrat concomitent cu spironolactonă. În timp ce PRAC este de acord cu faptul că studiul a avut anumite limitări, care afectează evaluarea cauzalității, consideră, totuși, mecanismul biologic teoretic al hiperkaliemiei cumulative ca justificare puternică pentru o relație de cauzalitate.

În timp ce atât spironolactona, cât și trimetoprimul au potențialul de a provoca hiperkaliemie, furosemida poate, în schimb, crește riscul de hipokaliemie; cu toate acestea, niciun studiu nu a investigat efectul furosemidei în ceea ce privește interacțiunea dintre combinația furosemidă/spironolactonă și combinația trimetoprim/sulfametoxazol, în cazul administrării concomitente. Având în vedere faptul că hiperkaliemia este o afecțiune severă și că în anumite situații pot fi disponibile opțiuni alternative de tratament în locul combinației trimetoprim/sulfametoxazol, PRAC este de opinie că trebuie adăugată o atenționare la pct. 4.4 și 4.5 din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru furosemidă/spironolactonă referitoare la hiperkaliemie.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile referitoare la furosemidă/spironolactonă, PRAC consideră că modificările la informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin furosemidă/spironolactonă au fost necesare.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru furosemidă/spironolactonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin furosemidă/spironolactonă este neschimbat, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

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 furosemidă/spironolactonă 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 medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~șters~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4 (medicamentele trebuie să aibă la acest punct următoarele informații minime referitoare la această interacțiune).

Administrarea concomitentă de medicamente cunoscute că provoacă hiperkaliemie și spironolactonă poate determina hiperkaliemie severă.

Pct. 4.5 (medicamentele trebuie să aibă la acest punct următoarele informații minime referitoare la această interacțiune).

În plus față de alte medicamente cunoscute că provoacă hiperkaliemie, administrarea concomitentă de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) și spironolactonă poate determina hiperkaliemie relevantă clinic.

Prospect

Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să luați X

Atenționări și precauții

Administrarea concomitentă a X împreună cu anumite medicamente, suplimente de potasiu și alimente bogate în potasiu poate determina hiperkaliemie severă (valori crescute ale potasiului în sânge). Simptomele hiperkaliemiei severe pot include crampe musculare, ritm neregulat al bătăilor inimii, diaree, greață, amețeli sau dureri de cap.

X împreună cu alte medicamente

- **trimetoprim și trimetoprim-sulfametoxazol**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iulie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 septembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 noiembrie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

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

Spironolaktón aj trimetoprim môžu spôsobiť hyperkalémiu. V prípadovej kontrolnej štúdii, ktorá porovnávala podávanie amoxicilínu a trimetoprimu/sulfametoxazolu so spironolaktónom sa preukázalo viac ako dvojnásobné zvýšenie rizika náhlej smrti pri súčasnom podávaní trimetoprimu/sulfametoxazolu a spironolaktónu. Aj keď PRAC súhlasí s tým, že štúdia mala nejaké obmedzenia, ktoré bránia posúdeniu kauzality, napriek tomu sa teoretický biologický mechanizmus aditívnej hyperkalémie považuje kvôli príčinnej súvislosti za veľmi presvedčivý.

Kým spironolaktón a trimetoprim majú potenciál spôsobovať hyperkalémiu, furosemid môže naopak zvýšiť riziko hypokalémie, ale žiadne štúdie neskúmali vplyv furosemidu na interakciu furosemidu/spironolaktónu v kombinácii s trimetoprimom/sulfametoxazolom. Vzhľadom na to, že hyperkalémia je závažný stav a vzhľadom na to, že za niektorých okolností môžu byť dostupné alternatívne možnosti liečby iné ako trimetoprim/sulfametoxazol, je PRAC toho názoru, že do častí 4.4 a 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) s obsahom furosemidu/spironolaktónu, sa má pridať upozornenie týkajúce sa hyperkalémie.

Preto, vzhľadom na údaje týkajúce sa furosemidu/spironolaktónu považuje PRAC zmeny v písomnej informácii liekov obsahujúcich furosemid/spironolaktón za oprávnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre furosemid/spironolaktón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) furosemid/spironolaktón je nezmenený 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 furosemid/spironolaktón, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Eruópskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4 (v tejto časti majú lieky obsahovať minimálne nasledujúce informácie týkajúce sa tejto interakcie).

Súbežné užívanie spirionolaktónu s liekmi, ktoré sú známe tým, že spôsobujú hyperkalémiu, môže viesť k závažnej hyperkalémii.

Časť 4.5 (v tejto časti majú lieky obsahovať minimálne nasledujúce informácie týkajúce sa tejto interakcie).

Okrem iných liekov, ktoré sú známe tým, že spôsobujú hyperkalémiu, môže súbežné užívanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (co-trimoxazol) so spirionolaktónom viesť ku klinicky závažnej hyperkalémii.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Upozornenia a opatrenia

Súbežné podávanie X s niektorými liekmi, doplnkami draslíka a stravou bohatou na draslík môže viesť k závažnej hyperkalémii (zvýšené hladiny draslíka v krvi). K príznakom závažnej hyperkalémie môžu patriť svalové kŕče, nepravidelný srdcový rytmus, hnačka, pocit na vracanie, závrat alebo bolesť hlavy.

Iné lieky a X

- **trimetoprim a trimetoprim-sulfametoxazol**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júli 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3. septembra 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2. novembra 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(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 furosemid / spironolakton so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Tako spironolakton kot trimetoprim lahko povzročita hiperkaliemijo. V študiji primerov s kontrolami za primerjavo z amoksicilinom je kombinacijo trimetoprim/sulfametoksazol spremljalo več kot dvakratno povečanje tveganja za nenadno smrt, če je bila uporabljena skupaj s spironolaktonom. Odbor PRAC sicer soglaša, da je ta študija imela nekaj omejitev, ki ovirajo presojo o vzročnosti, vendar vseeno meni, da teoretični biološki mehanizem aditivne hiperkaliemije močno govori za vzročno povezanost.

Medtem ko lahko spironolakton in trimetoprim oba povzročita hiperkaliemijo, lahko furosemid po drugi strani poveča tveganje za hipokaliemijo. Vendar ni bilo izvedenih študij, ki bi proučevale vpliv furosemida na medsebojno delovanje kombinacije furosemid/spironolakton, uporabljene hkrati s kombinacijo trimetoprim/sulfametoksazol. Ker je hiperkaliemija huda motnja in ker so v določenih okoliščinah na voljo druge možnosti zdravljenja kot je kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol, odbor PRAC meni, da je treba v poglavji 4.4 in 4.5 povzetkov glavnih značilnosti (SmPC) za furosemid/spironolakton dodati opozorilo glede hiperkaliemije.

Odbor PRAC zato glede na razpoložljive podatke meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo furosemid / spironolakton.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo furosemid / spironolakton, 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(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4 (zdravila morajo v tem poglavju v zvezi s to interakcijo obsegati vsaj naslednje informacije).

Sočasna uporaba zdravil, ki povzročajo hiperkaliemijo, skupaj s spironolaktonom lahko povzroči hudo hiperkaliemijo.

Poglavje 4.5 (zdravila morajo v tem poglavju v zvezi s to interakcijo obsegati vsaj naslednje informacije).

Poleg drugih zdravil, ki povzročajo hiperkaliemijo, lahko sočasna uporaba kombinacije trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazol) s spironolaktonom povzroči klinično pomembno hiperkaliemijo.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba zdravila X z določenimi zdravili, dodatki kalija in hrano, bogato s kalijem, lahko povzroči hudo hiperkaliemijo (zvišano koncentracijo kalija v krvi). Med simptomi hude hiperkaliemije so lahko mišični krči, neredno bitje srca, driska, siljenje na bruhanje, omotica ali glavobol.

Druga zdravila in zdravilo X

- **trimetoprim in trimetoprim-sulfametoksazol**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. september 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. november 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för furosemid/spironolakton dras följande vetenskapliga slutsatser:

Både spironolakton och trimetoprim kan orsaka hyperkalemi. I en kontrollerad fallrapportstudie där jämförelse gjordes mot amoxicillin var trimetoprim/sulfametoxazol associerat med en mer än tvåfaldig ökning av risken för plötslig död då det samadministrerades med spironolakton. Även om PRAC medger att studien hade vissa begränsningar som försämrar bedömningen om ett orsakssamband, anser kommittén dock att de teoretiska biologiska mekanismerna av ökad hyperkalemi starkt talar för orsakssambandet.

Spironolakton och trimetoprim kan båda orsaka hyperkalemi, furosemid däremot kan öka risken för hypokalemi. Några studier som undersöker effekten av furosemid på interaktionen furosemid/spironolakton i kombination med trimetoprim/sulfametoxazol har emellertid inte genomförts. Med hänsyn till att hyperkalemi är ett allvarligt tillstånd och taget i beaktande att det under vissa förutsättningar finns andra behandlingsalternativ än trimetoprim/sulfametoxazol att tillgå, anser PRAC att en varning bör läggas till avsnitten 4.4 och 4.5 i produktresumen för furosemid/spironolakton avseende hyperkalemi.

Med hänsyn taget till tillgänglig data rörande furosemid/spironolakton, anser PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande furosemid/spironolakton är berättigade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för furosemid/spironolakton anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller furosemid/spironolakton är oförändrat 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 furosemid/spironolakton 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 produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

Avsnitt 4.4 (läkemedel ska innehålla följande minimiinformation rörande denna interaktion).

Samtidig användning av läkemedel kända för att orsaka hyperkalemi med spironolakton kan leda till allvarlig hyperkalemi.

Avsnitt 4.5 (läkemedel ska innehålla följande minimiinformation rörande denna interaktion).

I tillägg till andra läkemedel kända för att orsaka hyperkalemi kan samtidig behandling med trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) med spironolakton leda till kliniskt relevant hyperkalemi.

Bipacksedel

Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Samtidigt intag av X med vissa andra läkemedel, kaliumtillskott och kaliumrik mat kan leda till allvarlig hyperkalemi (förhöjda kaliumvärden i blodet). Symtomen på allvarlig hyperkalemi kan innefatta muskelkramper, oregelbunden hjärtrytm, diarré, illamående, yrsel och huvudvärk.

Andra läkemedel och X

- **trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 september 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 november 2016