



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 November 2015
EMA/14001/2016
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: spironolactone

Procedure no.: PSUSA/00002780/201503



Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for spironolactone, the scientific conclusions are as follows:

Interaction between spironolactone and trimethoprim-sulfamethoxazole

During the reporting period safety surveillance performed by the MAHs has revealed one new potentially serious interaction: "increased risk of sudden death as consequence of severe hyperkalaemia due to co-medication of trimethoprim/sulfamethoxazole and spironolactone". The interaction between spironolactone and trimethoprim/sulfamethoxazole has been identified in relevant literature searches (*Antonίου T et.al, 2015; Juvet T et.al, 2013*). This interaction is primarily between spironolactone and trimethoprim (component of trimethoprim/sulfamethoxazole), and both spironolactone and trimethoprim can cause hyperkalaemia.

Bullous pemphigoid

Evidence based on scientific literature (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) indicating the possible occurrence of bullous pemphigoid following the administration of spironolactone has been identified during the reporting period. Additionally, a Eudravigilance cumulative search for spironolactone and the Preferred Term (PT) Pemphigoid revealed 28 cases, of which 9 cases had positive dechallenge.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing 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 spironolactone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) spironolactone is favourable 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 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 Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

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.

Section 4.8

Skin and subcutaneous tissue disorders

Frequency unknown: **Pemphigoid**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

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**

Section 4. Possible side effects

Unknown frequency

Pemphigoid (condition presenting with fluid-filled blisters on the skin)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	November 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	2 January 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	2 March 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за спиронолактон научните заключения са, както следва:

Взаимодействие между спиронолактон и триметоприм-сулфаметоксазол

През обхванатия от доклада период при проследяване на безопасността, извършено от ПРУ, е установено едно ново потенциално сериозно взаимодействие: „повишен риск от внезапна смърт вследствие на тежка хиперкалиемия в резултат на едновременно приложение на триметоприм/сулфаметоксазол и спиронолактон“. Взаимодействието между спиронолактон и триметоприм/сулфаметоксазол е идентифицирано при съответните прегледи на литературата (*Antoniou T et.al, 2015; Juvet T et.al, 2013*). Това взаимодействие е предимно между спиронолактон и триметоприм (компонент на триметоприм/сулфаметоксазол), като и спиронолактон, и триметоприм могат да предизвикват хиперкалиемия.

Булозен пемфигоид

През обхванатия от доклада период са установени доказателства, базирани на научната литература (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*), които показват възможна поява на булозен пемфигоид след прилагане на спиронолактон. Освен това при кумулативно търсене в базата данни Eudravigilance за спиронолактон и предпочитания термин (ПТ) „пемфигоид“ се откриват 28 случая, в 9 от които симптомите отшумяват след прекратяване на прилагането.

Поради това с оглед на данните, предоставени в разглежданите ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи спиронолактон, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за спиронолактон, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) спиронолактон, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи 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),
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст да е подчертан и изпъкнал, а изтритият текст да е задраскан)

Точка 4.4 (продуктовата информация трябва да съдържа най-малко следната информация в тази точка по отношение на това взаимодействие).

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

Точка 4.5 (лекарствените продукти трябва да съдържат следния минимум от информация в тази точка по отношение на това взаимодействие).

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

Точка 4.8

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: Пемфигоид

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст да е подчертан и изпъкнал, а изтритият текст да е зачеркнат)

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Предупреждения и предпазни мерки

Съпътстващата употреба на X с определени лекарства, хранителни добавки, съдържащи калий, и храни с високо съдържание на калий може да доведе до тежка хиперкалиемия (повишено ниво на калий в кръвта). Симптомите на тежката хиперкалиемия може да включват мускулни спазми, неравномерен сърдечен ритъм, диария, гадене, замаяване или главоболие.

Други лекарства и X

- **триметоприм и триметоприм-сулфаметоксазол**

Точка 4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота

Пемфигоид (заболяване, което се проявява с мехури по кожата, пълни с течност)

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	ноември 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	2 януари 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	2 март 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) spironolaktonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Interakce mezi spironolaktonem a trimethoprimem-sulfamethoxazolem

V rámci sledování bezpečnosti prováděného držiteli rozhodnutí o registraci byla během sledovaného období zjištěna jedna nová potenciálně závažná interakce: „zvýšené riziko náhlého úmrtí jako následku vážné hyperkalemie v důsledku současného podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu a spironolaktonu“. Tato interakce mezi spironolaktonem a trimethoprimem/sulfamethoxazolem byla zjištěna průzkumem příslušné literatury (*Antoniou T et al. 2015; Juvet T et al. 2013*). K této reakci dochází primárně mezi spironolaktonem a trimethoprimem (složkou trimethoprimu/sulfamethoxazolu); spironolakton i trimethoprim mohou vyvolat hyperkalemii.

Bulózní pemfigoid

Během sledovaného období byly zjištěny důkazy založené na vědecké literatuře (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al. 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) ukazující na možný výskyt bulózního pemfigoidu po podávání spironolaktonu. Dále bylo kumulativním průzkumem v systému Eudravigilance na spironolakton a preferovaný termín (PT) „pemfigoid“ zjištěno 28 případů, z nichž 9 mělo pozitivní dechallenge.

Proto na základě údajů uvedených v hodnotících zprávách PSUR považuje výbor PRAC změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících spironolakton za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se spironolaktonu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku spironolakton je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text je **podtržen a tučný**, odstraněný text je přeškrtnut)

Bod 4.4 (léčivé přípravky mají v tomto bodě obsahovat alespoň následující informace týkající se této interakce).

Současné použití léčivých přípravků, o nichž je známo, že vyvolávají hyperkalemii, spolu se spironolaktonem, může vést k závažné hyperkalemii.

Bod 4.5 (léčivé přípravky mají v tomto bodě obsahovat následující minimální informace týkající se této interakce).

Kromě jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že způsobují hyperkalemii, může souběžné použití trimethoprimu/sulfamethoxazolu (kotrimoxazolu) spolu se spironolaktonem vést ke klinicky relevantní hyperkalemii.

Bod 4.8

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Frekvence není známo: **Pemfigoid**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text je **podtržen a tučný**, odstraněný text je přeškrtnut)

Bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete užívat X

Upozornění a opatření

Současné podávání <název přípravku X > s určitými léčivými přípravky, doplňky 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, nevolnost, závratě a bolesti hlavy.

Další léčivé přípravky a X

- **trimethoprim a trimethoprim-sulfamethoxazol**

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Frekvence není známo

Pemfigoid (stav projevující se puchýřky na kůži naplněnými tekutinou)

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	2. ledna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. března 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for spironolacton har givet anledning til følgende videnskabelige konklusioner:

Interaktion mellem spironolacton og trimethoprim-sulfamethoxazol

I indberetningsperioden har sikkerhedsovervågningen udført af indehaverne af markedsføringstilladelsen vist en ny, potentielt alvorlig interaktion: "Øget risiko for pludselig død som følge af svær hyperkaliæmi på grund af samtidig indgift af trimethoprim/sulfamethoxazol og spironolacton". Interaktionen mellem spironolacton og trimethoprim/sulfamethoxazol er blevet identificeret ved relevante litteratursøgninger (*Antoniou T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Denne interaktion er primært mellem spironolacton og trimethoprim (stof i trimethoprim/sulfamethoxazol), og både spironolacton og trimethoprim kan forårsage hyperkaliæmi.

Bulløs pemfigoid

Evidens baseret på videnskabelig litteratur, (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) som tyder på en mulig forekomst af bulløs pemfigoid efter administration af spironolacton, er blevet identificeret i indberetningsperioden. Desuden viste en kumulativ Eudravigilance-søgning på spironolacton og den foretrukne term (PT) Pemfigoid 28 tilfælde, hvoraf 9 tilfælde reagerede positivt på seponering.

På baggrund af de data, der blev fremsat i de gennemsete PSUR'er, anser PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende spironolacton er påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for spironolacton er CMDh af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det aktive stof spironolacton, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering skal ændres. I det omfang, at andre lægemidler indeholdende spironolacton aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at tilsvarende ændring/ændringer indføres i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst understreget og i fed skrift, slettet tekst gennemstreget)

Punkt 4.4 (lægemidler skal indeholde følgende minimumsinformation i dette punkt vedrørende denne interaktion).

Samtidig anvendelse af lægemidler, der vides at forårsage hyperkaliæmi, og spironolacton kan føre til svær hyperkaliæmi.

Punkt 4.5 (lægemidler skal indeholde følgende minimumsinformation i dette punkt vedrørende denne interaktion).

Ud over andre lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kan samtidig anvendelse af trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) og spironolacton føre til klinisk relevant hyperkaliæmi.

Punkt 4.8

Hud og subkutane væv

Ikke kendt: **Pempfigoid**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst understreget og i fed skrift, slettet tekst gennemstreget)

Punkt 2 Det skal du vide, før du tager X

Advarsler og forsigtighedsregler

Samtidig brug af X og visse lægemidler, kaliumtilskud og fødevarer, som er rige på kalium, kan føre til svær hyperkaliæmi (øget kaliumindhold i blodet). Symptomer på svær hyperkaliæmi kan omfatte muskelkramper, uregelmæssig hjerterytme, diarré, kvalme, svimmelhed eller hovedpine.

Indtagelse af X sammen med andre lægemidler

- **trimethoprim og trimethoprim-sulfamethoxazol**

Punkt 4 Bivirkninger

Ikke kendt

Pempfigoid (tilstand med væskefyldte blærer på huden)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde november 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	2. januar 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	2. marts 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Spironolacton wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Wechselwirkungen zwischen Spironolacton und Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Während des Berichtszeitraums zeigte eine von MAHs durchgeführte Sicherheitskontrolle eine neue potenziell schwerwiegende Wechselwirkung: „erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod infolge einer schweren Hyperkaliämie aufgrund der Komedikation von Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Spironolacton“. Die Wechselwirkung zwischen Spironolacton und Trimethoprim/Sulfamethoxazol wurde bei der Suche in relevanter Literatur identifiziert (*Antoniou T et al., 2015; Juvet T et al., 2013*). Diese Wechselwirkung besteht primär zwischen Spironolacton und Trimethoprim (Bestandteil von Trimethoprim/Sulfamethoxazol), und sowohl Spironolacton als auch Trimethoprim können zu Hyperkaliämie führen.

Bullöses Pemphigoid

Die auf wissenschaftlicher Literatur (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al., 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) basierende Evidenz für das mögliche Auftreten von bullösem Pemphigoid nach Verabreichung von Spironolacton wurde während des Berichtszeitraums identifiziert. Darüber hinaus ergab eine kumulative Suche in der EudraVigilance nach Spironolacton und dem bevorzugten Begriff (PT, Preferred Term) „Pemphigoid“ 28 Fälle, von denen 9 eine positive Reaktion auf eine Behandlungsunterbrechung aufzeigten.

Im Hinblick auf die vorliegenden Daten zu den geprüften PSURs ist der PRAC der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Spironolacton enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Spironolacton der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Spironolacton enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv 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 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fettgedruckt**, gelöschter Text durchgestrichen)

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.

Abschnitt 4.8

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: **Pemphigoid**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fettgedruckt**, gelöschter Text durchgestrichen)

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, Diarrhoe, Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen sein.

Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

- **Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt

Pemphigoid (Erkrankung, bei der sich mit Flüssigkeit gefüllte Blasen auf der Haut bilden)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	2. Januar 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. März 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για τη σπιρονολακτόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αλληλεπίδραση μεταξύ σπιρονολακτόνης και τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, η παρακολούθηση της ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε από τους MAHs αποκάλυψε μια νέα, δυνητικά σοβαρή αλληλεπίδραση: «αυξημένος κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου ως επακόλουθο βαριάς υπερκαλιαιμίας λόγω συγχορήγησης τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης και σπιρονολακτόνης». Η αλληλεπίδραση μεταξύ σπιρονολακτόνης και τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης έχει τεκμηριωθεί από σχετικές βιβλιογραφικές αναζητήσεις (*Antonίου T et.al, 2015, Juvet T et.al, 2013*). Η εν λόγω αλληλεπίδραση αφορά κυρίως τον συνδυασμό σπιρονολακτόνης και τριμεθοπρίμης (από το δίπτυχο τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη), και αμφότερες η σπιρονολακτόνη και η τριμεθοπρίμη μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία.

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Κατά την περίοδο αναφοράς προέκυψαν στοιχεία βάσει της επιστημονικής βιβλιογραφίας (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996, Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*), που υποδεικνύουν την πιθανότητα εμφάνισης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς έπειτα από τη χορήγηση σπιρονολακτόνης. Επιπλέον, μια αθροιστική έρευνα στο Eudravigilance για τη σπιρονολακτόνη και τον προτιμώμενο όρο (PT) «πεμφιγοειδές» αποκάλυψε 28 περιπτώσεις, από τις οποίες οι 9 περιπτώσεις είχαν θετική υποχώρηση της πρόκλησης.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στις αναθεωρημένες PSURs, η PRAC έκρινε δικαιολογημένες τις αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σπιρονολακτόνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη σπιρονολακτόνη, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) την δραστική ουσία σπιρονολακτόνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σπιρονολακτόνη 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 προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το νέο κείμενο εμφανίζεται υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή, το κείμενο προς δισγραφή εμφανίζεται με ~~διακριτή διαγραφή~~)

Παράγραφος 4.4 (τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τις ακόλουθες ελάχιστες 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 προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία.

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

Εκτός από τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, η ταυτόχρονη χρήση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (συν-τριμοξαζόλη) με σπιρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία.

Παράγραφος 4.8

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστή συχνότητα: Πεμφιγοειδές

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το νέο κείμενο εμφανίζεται υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή, το κείμενο προς διαγραφή εμφανίζεται με ~~διακριτή διαγραφή~~)

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 μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία (αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα). Τα συμπτώματα της βαριάς υπερκαλιαιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκές κράμπες, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, διάρροια, ναυτία, ζάλη ή κεφαλαλγία.

Άλλα φάρμακα και X

- **τριμεθοπρίμη και τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη**

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστή συχνότητα

Πεμφιγοειδές (κατάσταση που εκδηλώνεται με την εμφάνιση φυσαλίδων με υγρό στο δέρμα)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	2 Ιανουαρίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Μαρτίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones 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 espironolactona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Interacción entre espironolactona y trimetoprima/sulfametoxazol

Durante el periodo de notificación, las actividades de farmacovigilancia realizada por los TACs han revelado una única interacción antes desconocida y potencialmente grave: "aumento del riesgo de muerte súbita como consecuencia de hiperpotasemia grave debida al uso simultáneo de trimetoprima/sulfametoxazol y espironolactona". La interacción entre espironolactona y trimetoprima/sulfametoxazol se ha identificado en diferentes búsquedas bibliográficas (*Antoniou T et al., 2015; Juvet T et al., 2013*). Esta interacción se produce principalmente entre espironolactona y trimetoprima (un componente de la trimetoprima/sulfametoxazol), y tanto espironolactona como trimetoprima pueden causar hiperpotasemia.

Penfigoide ampoloso

Durante el periodo de notificación, se han encontrado evidencias en la literatura científica (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al., 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) que indican la posible aparición de penfigoide ampoloso tras la administración de espironolactona. Además, la búsqueda acumulativa en Eudravigilance de espironolactona con el término preferente (PT) "penfigoide" reveló 28 casos, de los cuales 9 mostraron una retirada positiva.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPs revisados, el PRAC considera que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen espironolactona están justificados.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para espironolactona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo espironolactona es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe 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 espironolactona y que están actualmente autorizados en la EU 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 Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)

Sección 4.4 (los medicamentos deben incluir en esta sección la siguiente información mínima respecto a esta interacción).

El uso concomitante de medicamentos que causan hiperpotasemia con espironolactona puede provocar hiperpotasemia grave.

Sección 4.5 (los medicamentos deben incluir en esta sección la siguiente información mínima respecto a esta interacción).

Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante.

Sección 4.8

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: **Penfigoide**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)

Sección 2 Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Advertencias y precauciones

La administración concomitante de X con ciertos medicamentos, suplementos de potasio y alimentos ricos en potasio puede provocar hiperpotasemia grave (aumento del nivel de potasio en sangre). Los síntomas de una hiperpotasemia grave podrían incluir calambres musculares, ritmo cardíaco irregular, diarrea, náuseas, mareo o dolor de cabeza.

Uso de X con otros medicamentos

- **trimetoprima y trimetoprima/sulfametoxazol**

Sección 4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida

Penfigoide (enfermedad que produce ampollas llenas de líquido en la piel)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en noviembre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	02/01/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02/03/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Spironolaktooni ja trimetoprim-sulfametoksasooli koostoime

Ohutusaruande perioodi vältel avastati müügiloa hoidjate poolt läbi viidud ohutusjälgimise käigus üks uus potentsiaalselt raskekujuline koostoime: „suurenenud äkksurmarisk trimetoprimi/sulfametoksasooli ning spironolaktooni koosmanustamisest tingitud raskekujulise hüperkaleemia tagajärjel“. Kõnealune koostoime tuvastati asjakohaste teaduskirjanduses läbi viidud otsingute tulemusel (*Antonioni T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). See koostoime esineb peamiselt spironolaktooni ja trimetoprimi (trimetoprimi/sulfametoksasooli koostisosa) vahel ning nii spironolaktoon kui ka trimetoprim võivad põhjustada hüperkaleemiat.

Bulloosne pemfigoid

Käesoleva ohutusaruande perioodi vältel tuvastati teaduskirjandusel põhinevad tõendid (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*), mis osutavad bulloosse pemfigoidi võimalikule esinemisele pärast spironolaktooni manustamist. Eudravigilance'i kumulatiivne otsing spironolaktooni ja eelisterminiga (PT) pemfigoid osutas 28 juhtumile, millest 9 juhul oli tegu positiivse tulemusega pärast ravimi manustamise lõpetamist.

Arvestades läbi vaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks muuta spironolaktooni sisaldavate ravimite ravimiteavet.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Spironolaktooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet spironolaktoon sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele spironolaktooni sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **on alla kriipsutatud ja rasvases kirjas**, kustutatud tekst on läbi-kriipsutatud)

Lõik 4.4 (ravimpreparaatide dokumentatsiooni selles osas peavad sisalduma järgmised minimaalsed andmed selle koostoime kohta).

Kasutamine koos hüperkaleemiat põhjustavate spironolaktooni sisaldavate ravimpreparaatidega võib põhjustada raskekujulist hüperkaleemiat.

Lõik 4.5 (ravimpreparaatide dokumentatsiooni selles osas peavad sisalduma järgmised minimaalsed andmed selle koostoime kohta).

Lisaks teistele ravimpreparaatidele, mis teadaolevalt põhjustavad hüperkaleemiat, võib trimetoprimi/sulfametoksasooli (kotrimoksasooli) sisaldavate ravimite kasutamine koos spironolaktooniga põhjustada kliiniliselt olulist hüperkaleemiat.

Lõik 4.8

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Esinemissagedus teadmata: **pemfigoid**

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **on alla kriipsutatud ja rasvases kirjas**, kustutatud tekst on läbi-kriipsutatud)

Lõik 2 Mida on vaja teada enne X-i kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

X-i manustamine koos teatud ravimite, kaaliumi sisaldavate toidulisandite ja kaaliumirikka toiduga võib põhjustada raskekujulist hüperkaleemiat (vere suurenenud kaaliumisisaldus). Raskekujulise hüperkaleemia sümptomite hulka võivad kuuluda lihasekrampid, ebaregulaarne südametöö, kõhulahtisus, iiveldus, pearinglus või peavalu.

Muud ravimid ja X

- **trimetoprim ja trimetoprimsulfametoksasool**

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Esinemissagedus teadmata

Pemfigoid (vedelikuga täidetud villid nahal)

III lisa
Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek 2015. a novembris
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	02/01/2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02/03/2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt spironolaktonia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Spironolaktonin ja trimetopriimi-sulfametoksatsolin välinen yhteisvaikutus

Myyntilupien haltijoiden raportointiajanjaksolla suorittama turvallisuusseuranta on tuonut esiin yhden uuden mahdollisesti vakavan yhteisvaikutuksen: "lisääntynyt äkkikuoleman riski vakavan hyperkalemian seurauksena johtuen samanaikaisesta trimetopriimi/sulfametoksatsolin ja spironolaktonin käytöstä." Spironolaktonin ja trimetopriimi/sulfametoksatsolin välinen yhteisvaikutus on tunnistettu aiheeseen liittyvissä kirjallisuushauissa (*Antoniou T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Yhteisvaikutus on lähinnä spironolaktonin ja trimetopriimin (trimetopriimi/sulfametoksatsolin komponentti) välinen. Sekä spironolaktoni että trimetopriimi voivat aiheuttaa hyperkalemiaa.

Rakkulainen pemfigoidi

Raportointikauden aikana on saatu kirjallisuuteen pohjautuvaa näyttöä (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) siitä, että rakkulaista pemfigoidia saattaa esiintyä spironolaktonin annon jälkeen. Lisäksi Eudravigilance-tietokantaan tehty haku sanalla "spironolaktoni" ja suositellulla termillä "pemfigoidi" toi esiin 28 tapausta, joista 9 tapauksessa altistuksen lopettaminen aiheutti positiivisen vaikutuksen.

Ottaen huomioon arvioitujen määräaikaisten raporttien tiedot PRAC katsoi, että spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehdyt muutokset olivat perusteltuja.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Spironolaktonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

Kohta 4.4 (lääkevalmisteiden tulee sisältää seuraavat vähimmäistiedot yhteisvaikutuksesta tässä kohdassa).

Hyperkalemiaa tunnetusti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa saattaa aiheuttaa vakavan hyperkalemian.

Kohta 4.5 (lääkevalmisteiden tulee sisältää seuraavat vähimmäistiedot yhteisvaikutuksesta tässä kohdassa).

Hyperkalemiaa tunnetusti aiheuttavien lääkevalmisteiden lisäksi myös trimetopriimi/sulfametoksatsolin (kotrimoksatsolin) samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa saattaa aiheuttaa kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa.

Kohta 4.8

Iho ja ihonalainen kudos

Esiintymistiheys tuntematon: **Pemfigoidi**

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

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

Varoitukset ja varotoimet

X:n samanaikainen anto tiettyjen lääkevalmisteiden, kaliumlisien ja runsaasti kaliumia sisältävien ruokien kanssa saattaa aiheuttaa vakavan hyperkalemian (kohonnut veren kaliumpitoisuus). Vakavan hyperkalemian oireita voivat olla lihaskouristukset, epäsäännöllinen sydämen syke, ripuli, pahoinvointi, huimaus tai päänsärky.

Muut lääkevalmisteet ja X

- **trimetopriimi ja trimetopriimi-sulfametoksatsoli**

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Esiintymistiheys tuntematon

Pemfigoidi (sairaus, jossa iholla esiintyy nesteen täyttämiä rakkuloita)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous marraskuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	02.01.2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	02.03.2016

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 relatif aux PSUR concernant la spironolactone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Interaction entre la spironolactone et le triméthoprim/sulfaméthoxazole

Sur la période couverte, la surveillance de sécurité effectuée par les titulaires d'AMM a révélé une nouvelle interaction potentiellement grave : « une augmentation du risque de mort subite suite à une hyperkaliémie sévère due à une administration concomitante de triméthoprim/sulfaméthoxazole et de spironolactone ». L'interaction entre la spironolactone et le triméthoprim/sulfaméthoxazole a été identifiée dans des recherches pertinentes dans la littérature (*Antoniou T et al., 2015; Juvet T et al., 2013*). Cette interaction concerne principalement la spironolactone et le triméthoprim (composant de l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole) : la spironolactone et le triméthoprim peuvent tous deux entraîner une hyperkaliémie.

Pemphigoïde bulleuse

Des preuves basées sur la littérature scientifique (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al., 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) indiquant une possible apparition de pemphigoïde bulleuse suite à l'administration de spironolactone ont été identifiées sur la période couverte. En outre, une recherche cumulative d'Eudravigilance sur la spironolactone et le terme préféré « pemphigoïde » a révélé 28 cas, dont 9 cas avec une évolution favorable après l'arrêt.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR révisés, le PRAC a considéré que les modifications de l'information produit de médicaments contenant de la spironolactone étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la spironolactone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la(s) substance(s) active(s) spironolactone est favorable sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la spironolactone sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Amendements de l'information produit de médicaments autorisés en procédure nationale

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

Rubrique 4.4 (les médicaments doivent comporter les informations minimales suivantes dans cette rubrique concernant cette interaction).

L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie avec la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.

Rubrique 4.5 (les médicaments doivent comporter les informations minimales suivantes dans cette rubrique concernant cette interaction).

Outre les autres médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.

Rubrique 4.8

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : **Pemphigoïde**

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (nouveau texte **souligné et en gras**, texte effacé ~~barré~~)

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

Mises en gardes et précautions

L'administration concomitante de X avec certains médicaments, suppléments de potassium et aliments riches en potassium peut provoquer une hyperkaliémie sévère (augmentation du taux sanguin de potassium). Les symptômes d'une hyperkaliémie sévère peuvent inclure : crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier, diarrhée, nausées, sensations vertigineuses ou un maux de tête.

Autres médicaments et X

- **triméthoprime et triméthoprime-sulfaméthoxazole**

Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée

Pemphigoïde (maladie se caractérisant par la présence d'ampoules remplies de liquide sur la peau)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion du CMDh de novembre 2015
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	2 janvier 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	2 mars 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za spironolakton, znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcija između spironolaktona i trimetoprim-sulfametoksazola

Tijekom izvještajnog razdoblja sigurnosni nadzor koji su provodili nositelji odobrenja otkrio je jednu novu potencijalno ozbiljnu interakciju: "povišeni rizik od iznenadne smrti kao posljedice teške hiperkalijemije zbog istovremenog liječenja trimetoprimom/sulfametoksazolom i spironolaktonom". Interakcija između spironolaktona i trimetoprima/sulfametoksazola identificirana je u odgovarajućim pretragama literature (*Antoniu T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Ova interakcija postoji prvenstveno između spironolaktona i trimetoprima (komponente trimetoprima/sulfametoksazola), a i spironolakton i trimetoprim mogu uzrokovati hiperkalijemiju.

Bulozni pemfigoid

Dokazi na temelju znanstvene literature (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) koji ukazuju na moguću pojavu buloznog pemfigoida nakon primjene spironolaktona, identificirani su tijekom izvještajnog razdoblja. Pored toga, kumulativno pretraživanje baze Eudravigilance za spironolakton i PT (engl. *Preferred Term*) pemfigoid otkrilo je 28 slučajeva, od kojih je 9 imalo pozitivan *dechallenge*.

Stoga, uzimajući u obzir podatke prikazane u pregledanim PSUR-evima, PRAC je smatrao da su izmjene u informacijama o lijekovima koji sadrže spironolakton opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za spironolakton, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari spironolakton povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje 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 trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže spironolakton.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst **podcrtan i pisan masnim slovima**, izbrisan tekst ~~precrtan~~)

Dio 4.4 (lijekovi trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije u dijelu koji se odnosi na ovu interakciju).

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalijemiju sa spironolaktonom može rezultirati teškom hiperkalijemijom.

Dio 4.5 (lijekovi trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije u dijelu koji se odnosi na ovu interakciju).

Pored drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalijemiju, istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazola) sa spironolaktonom može rezultirati klinički značajnom hiperkalijemijom.

Dio 4.8

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznata učestalost: **Pemfigoid**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst **podcrtan i pisan masnim slovima**, izbrisan tekst ~~precrtan~~)

Dio 2 Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek X

Upozorenja i mjere opreza

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

Drugi lijekovi i X

- **trimetoprim i trimetoprim-sulfametoksazol**

Dio 4. Moguće nuspojave

Nepoznata učestalost

Pemfigoid (pojava mjehura na koži ispunjenih tekućinom)

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u studenom 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	2. siječnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	2. ožujka 2016.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek a módosításának az indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a spironolaktonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Kölcsönhatás a spironolakton és a trimetoprim-szulfametoxazol kombináció között

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai (MAH) által a jelentési időszak alatt folytatott biztonságossági megfigyelés egy új, potenciálisan súlyos kölcsönhatásra derített fényt: „A hirtelen halál megnövekedett kockázata a trimetoprim/szulfametoxazol és a spironolakton egyidejű alkalmazásából eredő súlyos hyperkalaemia következtében.” A spironolakton és a trimetoprim/szulfametoxazol közötti kölcsönhatást a témába vágó irodalomban végzett keresések tárták fel (*Antoniou T et. al, 2015; Juvet T et. al, 2013*). Ez a kölcsönhatás elsősorban a spironolakton és a (trimetoprim/szulfametoxazol kombináció) trimetoprim (alkotóeleme) között lép fel, és mind a spironolakton, mind a trimetoprim okozhat hyperkalaemiát.

Bullosus pemphigoid

A jelentési időszak alatt tudományos irodalmon (*Bastuji-Garin S et al., 2011, Bastuji-Garin S et al., 1996; Lloyd-Lavery A et al., 2010, Modeste AB et al., 2002, Grange F et al., 1997*) alapuló bizonyítékokra derült fény, amelyek a bullosus pemphigoid lehetséges előfordulását jelzik a spironolakton alkalmazását követően. Ezen túlmenően egy, az Eudravigilance adatbankban a spironolaktonról és a pemphigoid preferált terminológiáról (PT) folytatott kumulatív keresés 28 esetet tárt fel, amelyek közül 9 esetben a gyógyszer megvonásával a mellékhatás megszűnt.

Ezért az áttekintett gyógyszerbiztonsági jelentésekben (PSUR) benyújtott adatok fényében a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottság (PRAC) úgy ítélte meg, hogy a spironolaktont tartalmazó gyógyszerkészítmények termékinformációinak módosítására van szükség.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosításának az indoklása

A spironolaktonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a spironolakton hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, 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, spironolaktont 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

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva és félkövér betűkkel szedve, törlendő szöveg áthúzva)

4.4 pont (a gyógyszerkészítményekről szóló termékinformációk legalább az alábbi információkat kell, hogy tartalmazzák ebben a részben erről a kölcsönhatásról).

Az ismerten hyperkalaemiát okozó gyógyszerkészítményeknek a spironolaktonnal való egyidejű alkalmazása súlyos hyperkalaemiát okozhat.

4.5 pont (a gyógyszerkészítményekről szóló termékinformációk legalább az alábbi információkat kell, hogy tartalmazzák ebben a részben erről a kölcsönhatásról).

Az ismerten hyperkalaemiát okozó gyógyszerkészítmények mellett a trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol) gyógyszerkombinációnak a spironolaktonnal való egyidejű alkalmazása klinikailag releváns hyperkalaemiát okozhat.

4.8 pont

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei

Gyakoriság nem ismert: **pemphigoid**

A beteg tájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva és félkövér betűkkel szedve, törlendő szöveg áthúzva)

2. pont Tudnivalók a(z) X alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) X együttes alkalmazása bizonyos gyógyszerekkel, káliumot tartalmazó étrendkiegészítőkkel és káliumban gazdag ételekkel súlyos hyperkalaemiához (a vér káliumszintjének megnövekedéséhez) vezethet. A súlyos hyperkalaemia tünetei közé tartozhatnak az izomgörcsök, a rendszertelen szívverés, a hasmenés, a hányinger, a szédülés vagy a fejfájás.

Egyéb gyógyszerek és a(z) X

- **trimetoprim és trimetoprim-szulfametoxazol**

4. pont Lehetséges mellékhatások

Nem ismert gyakoriság

Pemphigoid (a bőrön jelentkező, folyadékkal telt hólyagokkal járó betegség)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. novemberi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. január 2.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. március 2.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir spírónólaktón eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Milliverkun milli spírónólaktóns og trímétóprím/súlfametoxazóls

Meðan á tilkynningatímabilinu stóð kom ein ný, hugsanlega alvarleg milliverkun fram við öryggiseftirlit markaðsleyfishafa: „Aukin hættu á skyndilegu dauðsfalli sem afleiðing alvarlegrar blóðkalíumhækkunar vegna samhliðanotkunar trímétóprím/súlfametoxazóls og spírónólaktóns. „Heimildarleit hefur leitt í ljós milliverkun spírónólaktóns og trímétóprím/súlfametoxazóls (*Antoniu T et.al, 2015; Juvet T et.al, 2013*). Þessi milliverkun er aðallega á milli spírónólaktóns og trímétóprím (þáttur í trímétóprím/súlfametoxazóli), og bæði spírónólaktón og trímétóprím geta valdið blóðkalíumhækkun.

Blöðrusóttarlíki

Vísindaheimildir (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) benda til þess að blöðrusóttarlíki geti mögulega komið fram eftir notkun spírónólaktóns á tilkynningatímabilinu. Að auki skilaði uppsöfnuð leit í EudraVigilance-gagnagrunninum að spírónólaktóni og heitinu „blöðrusóttarlíki“ 28 tilfellum, þar af 9 tilfellum þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hætt.

Af þessum sökum taldi PRAC, með tilliti til upplýsinga sem liggja fyrir úr PSUR, vera tilefni til að gera breytingar á lyfjaupplýsingum sem innihalda spírónólaktón.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir spírónólaktón telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem inniheldur/innihalda virka efnið spírónólaktón, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh komst 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 spírónólaktón og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að fella niður er gegnumstrikaður)

Kafla 4.4 (lyfjum skulu fylgja eftirfarandi lágmarksupplýsingar í þessum kafla varðandi þessa milliverkun).

Samhliðanotkun lyfja sem geta valdið blóðkalíumhækkun með spírónólaktóni getur leitt til alvarlegrar blóðkalíumhækkunar.

Kafla 4.5 (lyfjum skulu fylgja eftirfarandi lágmarksupplýsingar í þessum kafla varðandi þessa milliverkun).

Til viðbótar við önnur lyf sem geta valdið blóðkalíumhækkun getur samhliðanotkun trímétópríms/súlfametoxazóls (co-trímoxazól) með spírónólaktóni leitt til klínískt marktækrar blóðkalíumhækkunar.

Kafla 4.8

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: **Blöðrusóttarlíki**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að fella niður er gegnumstrikaður)

Kafla 2, Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Samhliðanotkun X með tilteknum lyfjum, kalíumuppbót og fæðu ríkri af kalíum getur leitt til alvarlegrar blóðkalíumhækkunar (aukins styrks kalíums í blóði). Einkenni alvarlegrar blóðkalíumhækkunar geta meðal annars verið vöðvakrampar, óreglulegur hjartsláttur, niðurgangur, ógleði, sundl og höfuðverkur.

Notkun annarra lyfja samhliða X

- **trímétóprím og trímétóprím-súlfametoxazól**

Kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt

Blöðrusóttarlíki (ástand þar sem vökvafylltar blöðrur koma fram á húð)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í nóvember 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	2. janúar 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. mars 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della relazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per spironolattone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Interazione tra spironolattone e trimetoprim-sulfametossazolo

Durante il periodo di riferimento, la sorveglianza della sicurezza effettuata dai titolari di AIC ha rivelato una nuova interazione potenzialmente seria: "aumentato rischio di morte improvvisa come conseguenza di iperkaliemia grave causata dall'associazione di trimetoprim/sulfametossazolo e spironolattone". Ricerche nella letteratura rilevante hanno identificato casi d'interazione tra spironolattone e trimetoprim/sulfametossazolo (*Antoniou T et al., 2015; Juvet T et al., 2013*). L'interazione riguarda principalmente spironolattone e trimetoprim (componente del trimetoprim/sulfametossazolo), e sia spironolattone che trimetoprim possono causare iperkaliemia.

Pemfigoide bolloso

Nel periodo di riferimento sono state individuate nella letteratura scientifica delle evidenze (*Bastuji-Garin S et al., 2011, Bastuji-Garin S et al., 1996; Lloyd-Lavery A et al., 2010, Modeste AB et al., 2002, Grange F et al., 1997*) che indicano la possibile insorgenza di pemfigoide bolloso in seguito a somministrazione di spironolattone. Inoltre, un'ulteriore ricerca nell'Eudravigilance per spironolattone e il termine preferito (PT) "Pemfigoide" ha rivelato 28 casi, 9 dei quali caratterizzati dalla riduzione/scomparsa della reazione cutanea dopo sospensione di spironolattone (dechallenge positivo).

Pertanto, alla luce dei dati presentati negli PSUR analizzati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti spironolattone fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su spironolattone, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente(i) il principio attivo spironolattone sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti spironolattone siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio anche di essi.

Allegato II

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

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Paragrafo 4.4 (i medicinali devono contenere le seguenti informazioni di base in questo paragrafo relativamente a questa interazione).

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

Paragrafo 4.5 (i medicinali devono contenere le seguenti informazioni di base in questo paragrafo relativamente a questa interazione).

Oltre ad altri medicinali noti per causare iperkaliemia, l'uso concomitante di trimetoprim/sulfametossazolo (cotrimossazolo) assieme a spironolattone può causare iperkaliemia clinicamente rilevante.

Paragrafo 4.8

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non nota: **pemfigoide**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni

La somministrazione concomitante di X con alcuni medicinali, integratori di potassio e cibi ricchi di potassio può causare iperkaliemia grave (aumento dei livelli di potassio nel sangue). I sintomi dell'iperkaliemia grave possono includere crampi muscolari, ritmo cardiaco irregolare, diarrea, nausea, capogiri e mal di testa.

Altri medicinali e X

- **trimetoprim e trimetoprim-sulfametossazolo**

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota

Pemfigoide (condizione caratterizzata da vescicole piene di liquido sulla pelle)

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	2 gennaio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 marzo 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto spironolaktono periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Spironolaktono ir trimetoprino su sulfametoksazolu sąveika

Per ataskaitinį laikotarpį registruotojų atliktas saugumo tyrimas atskleidė naują vaistų sąveiką, kuri gali būti pavojinga: „padidėjusi staigios mirties rizika dėl sunkios hiperkalemijos, kilusios trimetoprino su sulfametoksazolu vartojant kartu su spironolaktonu“. Informacijos apie spironolaktono ir trimetoprino su sulfametoksazolu sąveiką rasta ir atlikus susijusios literatūros paiešką (*Antoniou T et.al, 2015; Juvet T et.al, 2013*). Ši sąveika visų pirma vyksta tarp spironolaktono ir trimetoprino (trimetoprino su sulfametoksazolu derinio komponento). Hiperkalemiją gali sukelti ir spironolaktonas, ir trimetoprimas.

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Per ataskaitinį laikotarpį mokslinėje literatūroje (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) rasta įrodymų, kad vartojant spironolaktoną gali pasireikšti buliozinis (pūslinis) pemfigoidas. Be to, atlikus jungtinę spironolaktono ir nustatytojo termino (angl. *Preferred Term, PT*) „pemfigoidas“ paiešką „Eudravigilance“ duomenų bazėje rasti 28 įrašai, iš kurių 9 atvejais nutraukus vaisto vartojimą nepageidaujama reakcija išnyko.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtuose *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kuriuose yra spironolaktono, informacinių dokumentų pakeitimai pagrįsti.

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

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

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

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas – **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

4.4 skyrius (šame vaistinių preparatų charakteristikų santraukos skyriuje turi būti tokia minimali informacija apie šią sąveiką).

Kartu su spironolaktonu vartojant vaistinių preparatų, sukeliančių hiperkalemiją, gali išsivystyti sunki hiperkalemija.

4.5 skyrius (šame vaistinių preparatų charakteristikų santraukos skyriuje turi būti tokia minimali informacija apie šią sąveiką).

Papildomai su kitais vaistiniais preparatais, sukeliančiais hiperkalemiją, su spironolaktonu kartu vartojant trimetoprino su sulfametoksazolu (kotrimoksazolo) gali išsivystyti kliniškai reikšminga hiperkalemija.

4.8 skyrius

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: **pemfigoidas**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas – **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

X vartojant kartu su tam tikrais vaistais, kalio papildais ir maistu, kuriame gausu kalio, gali pasireikšti sunki hiperkalemija (kalio kiekio kraujyje padidėjimas). Sunki hiperkalemija gali pasireikšti šiais simptomais: mėšlungiu, nereguliariu širdies ritmu, viduriavimu, pykinimu, svaiguliu arba galvos skausmu.

Kiti vaistai ir X

- **trimetoprimas ir trimetoprimas su sulfametoksazolu**

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas

Pemfigoidas (būklė, pasireiškianti skysčio pripildytomis pūslėmis ant odos)

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. sausio 2 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos sąlygas)	2016 m. kovo 2 d.

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

Mijiedarbība starp spironolaktonu un trimetoprimu-sulfametoksazolu

Ziņošanas perioda laikā RAĪ veiktā drošuma novērošana ir atklājusi vienu potenciāli nopietnu mijiedarbību: „paaugstināts pēkšņas nāves risks smagas hiperkaliēmijas rezultātā, vienlaikus lietojot trimetoprimu/sulfametoksazolu un spironolaktonu”. Mijiedarbība starp spironolaktonu un trimetoprimu/sulfametoksazolu tika identificēta, atbilstoši meklējot literatūrā (*Antonίου T u.c., 2015; Juvet T u.c., 2013*). Šī mijiedarbība attīstās, pirmkārt, starp spironolaktonu un trimetoprimu (trimetoprima/sulfametoksazola sastāvdaļu), un gan spironolaktons, gan trimetoprimus var radīt hiperkaliēmiju.

Bullozais pemfigoīds

Uz zinātniskās literatūras balstīti pierādījumi (*Bastuji-Garin S u.c. 2011, Bastuji-Garin S u.c., 1996; Lloyd-Lavery A u.c. 2010, Modeste AB u.c. 2002, Grange F u.c. 1997*) norāda par iespējamu bullozā pemfigoīda attīstību pēc spironolaktona lietošanas, kas tika identificēta ziņošanas periodā. Papildus tam spironolaktona kumulatīvā meklēšana Eudravigilance sistēmā, izmantojot ieteicamo terminu (preferred term - PT) „pemfigoīds”, uzrādīja 28 gadījumus, no kuriem 9 gadījumos bija pozitīva reakcija uz zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Tāpēc, ņemot vērā izskatītajos PADZ sniegtos datus, *PRAC* uzskatīja, ka zāļu, kas satur spironolaktonu, zāļu informācijā jāveic izmaiņas.

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 spironolaktonu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu spironolaktonu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur spironolaktonu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jauns teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēsts teksts **pārsvītrots**)

4.4. apakšpunkts (zālēm šajā apakšpunktā ir jānorāda zemāk norādītā minimālā informācijā par šo mijiedarbību).

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

4.5. apakšpunkts (zālēm šajā apakšpunktā ir jānorāda zemāk norādītā minimālā informācija par šo mijiedarbību).

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

4.8. apakšpunkts

Ādas un zemādas audu bojājumi

Sastopamības biežums nav zināms: **pemfigoīds**

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jauns teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēsts teksts **pārsvītrots**)

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

X vienlaicīga lietošana ar noteiktām zālēm, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem un pārtikas produktiem, kas satur daudz kālija, 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**

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Nezināms sastopamības biežums

Pemfigoīds (stāvoklis, kas izpaužas kā ar šķidrumu pildīti pūšļi uz ādas)

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada novembris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 2. janvāris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 2. marts

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal spironolactone, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Interazzjoni bejn spironolactone u trimethoprim-sulfamethoxazole

Matul il-perjodu ta' rapportar, is-sorveljanza tas-sigurtà mwettqa mill-MAHs żvelat interazzjoni potenzjalment serja ġdida waħda: "riskju ikbar ta' mewt f'daqqa bħala konsegwenza ta' iperkalemija severa minħabba ko-medikazzjoni ta' trimethoprim/sulfamethoxazole u spironolactone". L-interazzjoni bejn spironolactone u trimethoprim/sulfamethoxazole ġiet identifikata f'tfittxijiet tad-dokumentazzjoni rilevanti (*Antoniou T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Din l-interazzjoni hija prinċipalment bejn spironolactone u trimethoprim (komponent ta' trimethoprim/sulfamethoxazole), u kemm spironolactone kif ukoll trimethoprim jistgħu jikkawżaw iperkalemija.

Pemfigojd bl-infafet

Evidenza bbażata fuq dokumentazzjoni xjentifika (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) li tindika l-okkorrenza possibbli ta' pemfigojd bl-infafet wara l-għoti ta' spironolactone ġiet identifikata matul il-perjodu ta' rapportar. Barra minn hekk, tfittxija kumulattiva b'Eudravigilance għal spironolactone u t-Terminu Preferut (PT) Pemfigojd żvelat 28 każ, li 9 minnhom kellhom dechallenge pożittiva.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta pprezentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC ikkunsidra li t-tibdil fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom spironolactone kien iġġustifikat.

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

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal spironolactone s-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) spironolactone huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom spironolactone huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti 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
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (test ġdid **sottolinjat u b'tipa grassa**, test imħassar *ingassat*)

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

L-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali magħrufin li jikkawżaw iperkalemija bi spironolactone jista' jirriżulta f'iperkalemija severa.

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

Minbarra prodotti mediċinali oħrajn magħrufin li jikkawżaw iperkalemija, l-użu konkomitanti ta' trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) ma' spironolactone jista' jirriżulta f'iperkalemija klinikament rilevanti.

Sezzjoni 4.8

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda)

Frekwenza magħrufa: **Pemfigojd**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (test ġdid **sottolinjat u b'tipa grassa**, test imħassar *ingassat*)

Sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu X

Twissijiet u prekawzjonijiet

L-użu konkomitanti ta' X ma' ċerti mediċini, supplimenti tal-potassju u ikel b'ħafna potassju jista' jwassal għal iperkalemija severa (żieda fil-livell ta' potassju fid-demm). Is-sintomi ta' iperkalemija severa jistgħu jinkludu bugħawwieġ, ritmu tat-taħbit tal-qalb irregolari, dijarea, nawsja, sturdament jew uġiġħ ta' ras.

Mediċini oħra u X

- **trimethoprim u trimethoprim-sulfamethoxazole**

Sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza mhux magħrufa

Pemfigojd (kundizzjoni li tippreżenta infafet mimlija bi fluwidu fuq il-ġilda)

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Novembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	2 ta' Jannar 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	2 ta' Marzu 2016

Bijlage I

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

Interactie tussen spironolacton en trimethoprim-sulfamethoxazol

Gedurende de rapportageperiode brachten door de MAH's uitgevoerde veiligheidsonderzoeken één nieuwe, mogelijk ernstige interactie aan het licht: "verhoogd risico op plotseling overlijden als gevolg van ernstige hyperkaliëmie door gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol en spironolacton". De interactie tussen spironolacton en trimethoprim/sulfamethoxazol is vastgesteld in relevante literatuuronderzoeken (*Antoniou T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Deze interactie vindt voornamelijk plaats tussen spironolacton en trimethoprim (component van trimethoprim/sulfamethoxazol). Zowel spironolacton als trimethoprim kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Bulleus pemfigoïd

Gedurende de rapportageperiode is in wetenschappelijke literatuur (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) bewijs gevonden voor het mogelijk optreden van bulleus pemfigoïd na de toediening van spironolacton. Daarnaast leverde een cumulatieve zoekopdracht in de Eudravigilance-databank naar spironolacton en de voorkeursterm (*Preferred Term, PT*) Pemfigoïd 28 gevallen op waarbij er in 9 gevallen sprake was van een positieve dechallenge.

Daarom achtte de PRAC de wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die spironolacton bevatten, gerechtvaardigd, gezien de beschikbare gegevens in de beoordeelde PSUR's.

De CMD(h) stemt in met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor spironolacton is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) spironolacton bevat(ten) gunstig 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 PSUSA (periodieke veiligheidsrapportages enkelvoudige beoordeling) vallen, gewijzigd dient (dienen) te worden. Indien andere geneesmiddelen die spironolacton bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, beveelt 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 vet**, gewiste tekst doorgehaald)

Rubriek 4.4 (geneesmiddelen dienen in deze rubriek in ieder geval de volgende informatie te bevatten met betrekking tot deze interactie).

Ernstige hyperkaliëmie kan optreden wanneer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken gelijktijdig worden gebruikt met spironolacton.

Rubriek 4.5 (geneesmiddelen dienen in deze rubriek in ieder geval de volgende informatie te bevatten met betrekking tot deze interactie).

Naast andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hyperkaliëmie veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) met spironolacton tot klinisch relevante hyperkaliëmie leiden.

Rubriek 4.8

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie niet bekend: **pemfigoïd**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst **onderstreept en vet**, gewiste tekst doorgehaald)

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gelijktijdig gebruik van X met bepaalde geneesmiddelen, kaliumsupplementen en voeding die rijk is aan kalium kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie (verhoogd kaliumgehalte in het bloed). De symptomen van ernstige hyperkaliëmie zijn onder andere spierkrampen, onregelmatig hartritme, diarree, misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- **trimethoprim en trimethoprim-sulfamethoxazol**

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend

Pemfigoïd (aandoening waarbij met vocht gevulde blaasjes op de huid voorkomen)

Bijlage III

Tijdschema voor de implementatie van deze aanbeveling

Tijdschema voor de implementatie van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	November 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	02/01/2016
Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	02/03/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

Interaksjon mellom spironolakton og trimetoprim-sulfametoksazol

I løpet av rapporteringsperioden har sikkerhetsovervåkingen som ble utført av MAH-ene, avslørt en ny og potensielt alvorlig interaksjon: "økt risiko for plutselig dødsfall som en konsekvens av alvorlig hyperkalemi grunnet samtidig medisinerings med trimetoprim/sulfametoksazol og spironolakton". Interaksjon mellom spironolakton og trimetoprim/sulfametoksazol er identifisert i relevante litteratursøk (*Antonίου T et al., 2015; Juvet T et al., 2013*). Denne interaksjonen er primært mellom spironolakton og trimetoprim (komponent av trimetoprim/sulfametoksazol), og både spironolakton og trimetoprim kan forårsake hyperkalemi.

Bulløs pemfigoid

Evidensbasert forskningslitteratur (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) som indikerer en mulig forekomst av bulløs pemfigoid etter administrasjon av spironolakton er blitt identifisert i løpet av rapporteringsperioden. I tillegg viste et samlet søk for spironolakton i Eudravigilance-databasen med hovedsøketermen (PT) "pemfigoid" 28 tilfeller, hvorav 9 hadde positiv seponeringseffekt.

I lys av data representert i de gjennomgåtte PSUR-ene har PRAC derfor vurdert at endringer av produktinformasjonen for legemidler som inneholder spironolakton, var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for spironolakton mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet spironolakton er positivt, 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 spironolakton er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent legemiddel

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Punkt 4.4 (legemidler skal inneholde følgende minimumsinformasjon i dette avsnittet om denne interaksjonen).

Samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi med spironolakton kan føre til alvorlig hyperkalemi.

Punkt 4.5 (legemidler skal inneholde følgende minimumsinformasjon i dette avsnittet om denne interaksjonen).

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

Punkt 4.8

Hud- og underhudssykdommer

Ukjent frekvens: **Pemfigoid**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst gjennomstreket og i fet skrift, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk av X med visse legemidler, kaliumtilskudd og kaliumrik mat kan føre til alvorlig hyperkalemi (økt kaliumnivå i blodet). Symptomer på alvorlig hyperkalemi kan omfatte muskelkramper, uregelmessig hjerterytme, diaré, kvalme, svimmelhet eller hodepine.

Andre legemidler og X

- **trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol**

Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Ukjent frekvens

Pemfigoid (tilstand med væskefylte blemmer på huden)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	November 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	02/01/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/03/2016

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 spironolaktonu, wnioski naukowe są następujące:

Interakcja między spironolaktonem a trimetoprimem z sulfametoksazolem

W okresie raportowania obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych przeprowadzanych przez podmioty odpowiedzialne ujawniono jedną nową potencjalnie poważną interakcję: „zwiększone ryzyko nagłego zgonu w konsekwencji ciężkiej hiperkaliemii spowodowanej jednoczesnym stosowaniem leków: trimetoprimu z sulfametoksazolem i spironolaktonu”. Interakcja pomiędzy spironolaktonem i trimetoprimem z sulfametoksazolem została potwierdzona w odpowiednich publikacjach naukowych (*Antoniou T. i in., 2015; Juvet T. i in., 2013*). Interakcja ta zachodzi przede wszystkim między spironolaktonem a trimetoprimem (składnikiem leku złożonego: trimetoprimu z sulfametoksazolem), przy czym zarówno spironolakton, jak i trimetoprim mogą powodować hiperkaliemię.

Pemfigoid pęcherzowy

Dowody oparte na piśmiennictwie naukowym (*Bastuji-Garin S. i in. 2011, Bastuji-Garin S. i in., 1996; Lloyd-Lavery A. i in. 2010, Modeste A. B. i in. 2002, Grange F. i in. 1997*) wskazujące na możliwość wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego po podaniu spironolaktonu, zostały potwierdzone w okresie raportowania. Ponadto podczas wyszukiwania w bazie danych EudraVigilance terminu „spironolakton” i „pemfigoid” znaleziono 28 przypadków, spośród których w 9 przypadkach działanie niepożądane ustąpiło samoistnie po odstawieniu leku.

W związku z tym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w zweryfikowanych okresowych raportach o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) komitet PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających spironolakton były uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących spironolaktonu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolakton jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające spironolakton są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, 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 Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Punkt 4.4 (produkty lecznicze powinny zawierać w tym punkcie przynajmniej następujące informacje dotyczące tej interakcji).

Jednoczesne stosowanie spironolaktanu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, może wywołać ciężką hiperkaliemię.

Punkt 4.5 (produkty lecznicze powinny zawierać w tym punkcie przynajmniej następujące informacje dotyczące tej interakcji).

Oprócz innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, trimetoprim z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) stosowany jednocześnie ze spironolaktonem może prowadzić do istotnej klinicznie hiperkaliemii.

Punkt 4.8

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: **pemfigoid**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jednoczesne stosowanie leku X z niektórymi lekami, środkami uzupełniającymi potas lub produktami spożywczymi bogatymi w potas może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii (zwiększonego stężenia potasu we krwi). Objawami ciężkiej hiperkaliemii mogą być skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca, biegunka, nudności, zawroty głowy lub ból głowy.

Lek X a inne leki

- **trimetoprim i trimetoprim z sulfametoksazolem**

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana

Pemfigoid (schorzenie, w którym na skórze pojawiają się pęcherze wypełnione płynem)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w listopadzie 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	2 stycznia 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 marca 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a espironolactona, as conclusões científicas são as seguintes:

Interação entre a espironolactona e o trimetoprim/sulfametoxazol

Durante o período de notificação, a vigilância de segurança levada a cabo pelos titulares da AIM revelou uma nova interação potencialmente grave: "risco acrescido de morte súbita em consequência de hipercaliemia grave, devido a medicação concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol e espironolactona". A interação entre a espironolactona e a associação trimetoprim/sulfametoxazol foi identificada em pesquisas na literatura relevante (*Antonίου T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Esta interação é principalmente entre a espironolactona e o trimetoprim (componente da associação trimetoprim/sulfametoxazol), e tanto a espironolactona como o trimetoprim podem causar hipercaliemia.

Penfigoide bolhoso

Evidência baseada na literatura científica (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) indicativa da possível ocorrência de penfigoide bolhoso após administração de espironolactona, foi identificada durante o período de notificação. Adicionalmente, uma pesquisa cumulativa da EudraVigilance, relativamente à espironolactona e ao Termo Preferido (PT) penfigoide, revelou 28 casos, dos quais 9 tiveram uma descontinuação positiva.

Por conseguinte, face aos dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações na informação de medicamentos contendo espironolactona são justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à espironolactona, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa espironolactona é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo espironolactona estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à informação do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (texto novo **sublinhado e em negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

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

A utilização concomitante de medicamentos conhecidos por causar hipercaliemia com a espironolactona pode resultar em hipercaliemia grave.

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

Além dos outros medicamentos conhecidos por causar hipercaliemia, a utilização concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) com a espironolactona pode resultar em hipercaliemia clinicamente relevante.

Secção 4.8

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequência desconhecida: **Penfigoide**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (texto novo **sublinhado e em negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Advertências e precauções

A administração concomitante de X com certos medicamentos, suplementos à base de potássio e alimentos ricos em potássio pode levar a hipercaliemia grave (aumento do nível de potássio no sangue). Os sintomas de hipercaliemia grave podem incluir câibras musculares, ritmo cardíaco irregular, diarreia, náuseas, tonturas ou dor de cabeça.

Outros medicamentos e X

- **trimetoprim e trimetoprim/sulfametoxazol**

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

Frequência desconhecida

Penfigoide (doença caracterizada por bolhas na pele contendo líquido)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em novembro/2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	2 de janeiro de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (submissão de uma alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de março de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

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

Interacțiunea dintre spironolactonă și trimetoprim-sulfametoxazol

Pe perioada raportării, supravegherea siguranței realizată de DAPP a scos în evidență o nouă interacțiune potențial periculoasă: „risc crescut de moarte subită ca urmare a hiperkaliemiei severe datorate administrării concomitente de trimetoprim/sulfametoxazol și spironolactonă”. Interacțiunea dintre spironolactonă și trimetoprim/sulfametoxazol a fost identificată în cercetările documentare relevante (*Antoniu T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Această interacțiune vizează în principal spironolactona și trimetoprimul (componentă a trimetoprimului/sulfametoxazolului). Atât spironolactona, cât și trimetoprimul pot cauza hiperkaliemie.

Pemfigoidul bulos

Pe durata perioadei de raportare au fost identificate probe în literatura de specialitate (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*), indicând posibila apariție a pemfigoidului bulos ca urmare a administrării spironolactonei. În plus, o căutare cumulativă în Eudravigilance având ca obiect spironolactona și pemfigoidul ca termen preferat (TP) a evidențiat 28 de cazuri, dintre care 9 au avut o evoluție favorabilă în urma întreruperii administrării.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în rapoartele RPAS revizuite, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin spironolactonă sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru spironolactonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active spironolactonă este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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 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 produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul care trebuie eliminat este ~~țăiat cu o linie~~)

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

Utilizarea medicamentelor cu un efect hiperkaliemic cunoscut concomitent cu spironolactona poate provoca hiperkaliemie severă.

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

În plus față de alte medicamente cu un efect hiperkaliemic cunoscut, utilizarea trimetoprimului/sulfametoxazolului (co-trimoxazol) concomitent cu spironolactona poate duce la hiperkaliemie semnificativă din punct de vedere clinic.

Pct. 4.8

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: **Pemfigoid**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul care trebuie eliminat este ~~țăiat cu o linie~~)

Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să luați X

Atenționări și precauții

Administrarea concomitentă a X cu anumite medicamente, suplimente de potasiu și alimente bogate în potasiu poate duce la hiperkaliemie severă (nivel crescut al potasiului în sânge). Simptomele hiperkaliemiei severe pot include crampe musculare, ritm cardiac neregulat, diaree, greață, amețeli sau durere de cap.

X împreună cu alte medicamente

- **trimetoprim și trimetoprim-sulfametoxazol**

Pct. 4 Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută

Pemfigoid (afecțiune care se manifestă prin apariția pe piele a unor vezicule cu lichid)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Noiembrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	2 ianuarie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 martie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Interakcia medzi spironolaktónom a trimetoprimom-sulfametoxazolom

Počas nahlasovacieho obdobia sa rámci bezpečnostného dohľadu realizovaného držiteľmi rozhodnutia o registrácii odhalila jedna nová, potenciálne závažná interakcia: „zvýšené riziko náhleho úmrtia v dôsledku závažnej hyperkaliémie spôsobenej súbežným podávaním trimetoprimu/sulfametoxazolu a spironolaktónu“. Interakcia medzi spironolaktónom a trimetoprimom/sulfametoxazolom sa identifikovala rešeršami relevantnej literatúry (*Antonίου T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). K tejto interakcii dochádza primárne medzi spironolaktónom a trimetoprimom (zložka trimetoprimu/sulfametoxazolu) a aj spironolaktón, aj trimetoprim môžu spôsobiť hyperkaliémiu.

Bulózny pemfigoid

Počas nahlasovacieho obdobia sa identifikovali dôkazy založené na vedeckej literatúre (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*), z ktorých vyplýva možný výskyt bulózneho pemfigoidu aj po podávaní spironolaktónu. Okrem toho kumulatívny prieskum databázy Eudra pre spironolaktón a preferovaný termín (PT) pemfigoid odhalil 28 prípadov, z ktorých 9 bolo pozitívnych na obdobie bez lieku.

Vzhľadom na dostupné údaje prezentované v preskúvaných PSUR preto PRAC považuje za oprávnené zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce spironolaktón.

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

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

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

Príloha II

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

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **je podčiarknutý a tučným písmom**, vymazaný text ~~je prečiarknutý~~).

Časť 4.4 (lieky by mali v tejto časti obsahovať nasledujúce minimálne informácie o tejto interakcii).

Súčasné užívanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu so spironolaktómom, môže spôsobiť závažnú hyperkaliémiu.

Časť 4.5 (lieky by mali v tejto časti obsahovať nasledujúce minimálne informácie o tejto interakcii).

Okrem súčasného užívania iných liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, môže aj súčasné užívanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (ko-trimoxazolu) a spironolaktónu spôsobiť klinicky relevantnú hyperkaliémiu.

Časť 4.8

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáma frekvencia: **Pemfigoid**

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **je podčiarknutý a tučným písmom**, vymazaný text ~~je prečiarknutý~~).

Časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Upozornenia a opatrenia

Súčasné užívanie X a určitých liekov, draslíkových doplnkov a potravín bohatých na draslík môže viesť k závažnej hyperkaliémii (zvýšenej hladine draslíka v krvi). Príznaky závažnej hyperkaliémie môžu zahŕňať svalové kŕče, nepravidelný srdcový rytmus, hnačku, žalúdočnú nevoľnosť, závraty alebo bolesti hlavy.

Iné lieky a X

- **trimetoprim a trimetoprim-sulfametoxazol**

Časť 4. Možné vedľajšie účinky

Neznáma frekvencia

Pemfigoid (stav, ktorý sa prejavuje tekutinou naplnenými pľuzgiermi na koži).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v novembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	2. január 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2. marec 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev 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 spironolakton so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Interakcije med spironolaktonom in trimetoprim-sulfametoksazolom

V obdobju poročanja je varnostni nadzor, ki so ga izvajali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, odkril eno novo morebitno resno interakcijo: "povečano tveganje nenadne smrti zaradi hude hiperkaliemije, ki je bila posledica sočasne uporabe trimetoprima/sulfametoksazola in spironolaktona". Interakcijo med spironolaktonom in trimetoprimom/sulfametoksazolom so odkrili pri pregledu ustrezne literature (*Antoniou T. et al., 2015; Juvet T. et al., 2013*). Ta interakcija poteka predvsem med spironolaktonom in trimetoprimom (sestavino trimetoprima/sulfametoksazola), pri čemer lahko oba, spironolakton in trimetoprim, povzročita hiperkaliemijo.

Bulozni pemfigoid

V obdobju poročanja so odkrili dokaze na podlagi znanstvene literature (*Bastuji-Garin S. et al., 2011, Bastuji-Garin S. et al., 1996; Lloyd-Lavery A. et al., 2010, Modeste A. B. et al., 2002, Grange F. et al., 1997*), ki kažejo na morebiten pojav buloznega pemfigoida po uporabi spironolaktona. Poleg tega je kumulativna poizvedba za spironolakton in priporočeni izraz (preferred term - PT) "Pemphigoid" v sistemu EudraVigilance dala 28 primerov, od katerih je pri 9 primerih po prenehanju uporabe neželeni učinek izzvenel.

Zato skladno s podatki, predstavljenimi v pregledanih poročilih PSUR, odbor PRAC meni, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo spironolakton.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za spironolakton skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo učinkovino spironolakton, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo 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 za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in v krepkem tisku**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

Poglavje 4.4 (zdravila morajo v tem poglavju vsebovati najmanj naslednje informacije o tej interakciji).

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da povzročajo hiperkaliemijo, skupaj s spironolaktonom lahko povzroči hudo hiperkaliemijo.

Poglavje 4.5 (zdravila morajo v tem poglavju vsebovati najmanj naslednje informacije o tej interakciji).

Poleg drugih zdravil, za katera je znano, da povzročajo hiperkaliemijo, lahko sočasna uporaba trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazola) s spironolaktonom povzroči klinično pomembno hiperkaliemijo.

Poglavje 4.8

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: **pemfigoid**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in v krepkem tisku**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

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 raven kalija v krvi). Simptomi hude hiperkaliemije lahko vključujejo mišične krče, nereden srčni utrip, drisko, občutek siljenja na bruhanje, omotico ali glavobol.

Druga zdravila in zdravilo X

- **trimetoprim in kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol**

Poglavje 4. »Možni neželeni učinki«

Neznana pogostnost

Pemfigoid (bolezen, za katero so značilni s tekočino napolnjeni mehurji na koži)

Priloga III
Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	2. januar 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. marec 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för spironolakton dras följande vetenskapliga slutsatser:

Interaktion mellan spironolakton och trimetoprim-sulfametoxazol

Under rapporteringsperioden har den säkerhetsövervakning som utförts av innehavarna av godkännande för försäljning påvisat en ny, potentiellt allvarlig interaktion: "ökad risk för plötsligt dödsfall som en konsekvens av svår hyperkalemi på grund av samtidig medicinering med trimetoprim/sulfametoxazol och spironolakton". Interaktionen mellan spironolakton och trimetoprim/sulfametoxazol har identifierats vid sökningar i relevant litteratur (*Antoniou T et al, 2015; Juvet T et al, 2013*). Denna interaktion sker främst mellan spironolakton och trimetoprim (en komponent av trimetoprim/sulfametoxazol) och såväl spironolakton som trimetoprim kan orsaka hyperkalemi.

Bullös pemfigoid

Evidens baserad på vetenskaplig litteratur (*Bastuji-Garin S et al. 2011, Bastuji-Garin S et al, 1996; Lloyd-Lavery A et al. 2010, Modeste AB et al. 2002, Grange F et al. 1997*) som anger möjlig förekomst av bullös pemfigoid efter administrering av spironolakton har identifierats under rapporteringsperioden. Dessutom påvisade en kumulativ sökning i Eudravigilance efter spironolakton och den rekommenderade termen (PT) pemfigoid 28 fall, varav 9 fall hade positiv utsättning.

Därför ansåg PRAC, baserat på de data som presenterades i granskade PSUR, att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande spironolakton är berättigade.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för spironolakton anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) spironolakton är fördelaktigt 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 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 produktresumén (ny text understruken och i fet stil, borttagen text överstruken)

Avsnitt 4.4 (läkemedel ska minst innehålla följande information i detta avsnitt gällande denna interaktion).

Samtidig användning av läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi med spironolakton kan orsaka svår hyperkalemi.

Avsnitt 4.5 (läkemedel ska minst innehålla följande information i detta avsnitt gällande denna interaktion).

Utöver andra läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi kan samtidig användning av trimetoprim/sulfametoxazol med spironolakton orsaka kliniskt relevant hyperkalemi.

Avsnitt 4.8

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: **Pemfigoid**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fet stil, borttagen text överstruken)

Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Samtidig administrering av X med vissa läkemedel, kaliumtillskott och livsmedel med högt innehåll av kalium kan orsaka svår hyperkalemi (förhöjd kaliumnivå i blodet). Symtom på svår hyperkalemi kan innefatta muskelkramper, oregelbunden hjärtrytm, diarré, illamående, yrsel eller huvudvärk.

Andra läkemedel och X

- **trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol**

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens

Pemfigoid (ett tillstånd som orsakar vätskefyllda blåsor på huden)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	November 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	02/01/2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	02/03/2016