

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para captopril + hidroclorotiazida, las conclusiones científicas son las siguientes:

Durante este IPS se revisó una señal del aumento de riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y de inhibidores de la proteína mTor (mammalian target of rapamycin, mTOR, por sus siglas en inglés). Es conocido el hecho de que los inhibidores de ECA y los inhibidores de mTOR provocan angioedema. En un estudio retrospectivo de un único centro se notificó una incidencia más alta de angioedema cuando se utilizaron las dos clases de medicamentos que cuando se utilizó un inhibidor de ECA solo o un inhibidor de mTOR solo en pacientes sometidos a un trasplante de riñón (Mahe, 2007). En un estudio prospectivo aleatorizado realizado con pacientes con hipertensión de larga evolución se produjeron 13 episodios de angioedema, todos ellos en el grupo de los pacientes a quienes se administró everolímús y un tratamiento concomitante con un inhibidor de ECA (Stallone, 2004). Los autores propusieron la existencia de una interacción sinérgica dependiente de la dosis, ya que solo se observó el angioedema cuando se utilizaron las dosis completas de ambos medicamentos, y los pacientes toleraron dosis más bajas de esos medicamentos sin que volviera a aparecer el angioedema. En la bibliografía médica se han identificado, además cinco notificaciones de casos y dos series de casos en los que se notificó del uso concomitante de inhibidores de ECA e inhibidores de mTOR y la aparición de angioedema, notificando en todos ellos de una relación temporal plausible. En vista de los datos acumulados sobre la interacción entre estos dos tipos de medicamentos, el PRAC consideró que los pacientes que recibían de forma concomitante inhibidores de mTOR (p. ej., sirolímús, everolímús, temsirolímús) e inhibidores de ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema, y que esta información se debe incluir en la información sobre el producto (IP) de medicamentos que contengan captopril + hidroclorotiazida.

Durante el período de referencia se publicaron los resultados de un estudio de casos y controles no intervencionista, poblacional, realizado para determinar si la prescripción de cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima) con un inhibidor de ECA o bloqueador del receptor de angiotensina estaba asociada a muerte súbita (Fralick, 2014). En el análisis principal se examinó la muerte súbita en el plazo de siete días desde la prescripción ambulatoria, para infección del tracto urinario, de cotrimoxazol, ciprofloxacino, norfloxacino, nitrofurantoína o amoxicilina. Los autores concluyeron que en pacientes de edad avanzada que recibían inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina, el cotrimoxazol estaba asociado a un aumento del riesgo de muerte súbita, y propusieron que dicha asociación refleja muerte súbita debida a hiperkalemia inducida por cotrimoxazol en un grupo vulnerable de pacientes. No se observó un aumento del riesgo con los otros antibióticos. Varias limitaciones de este estudio afectan a la interpretabilidad de los hallazgos. En una búsqueda en la base de datos de seguridad de uno de los TAC se identificaron tres casos de captopril monofarmaco, y un caso de otro inhibidor de ECA, en uso concomitante con cotrimoxazol, todos ellos factores de confusión. Es conocido el hecho de que trimetoprima y los inhibidores de ECA inducen la hiperkalemia, y no se puede descartar un efecto aditivo que provoque hiperkalemia grave. El PRAC consideró que las datos disponibles, aunque limitados, apoyan la existencia de una asociación causal entre la interacción de trimetoprima o cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) y un inhibidor de ECA que desencadena hiperkalemia grave. En consecuencia, el PRAC recomienda que se añadan esos antibióticos a los ejemplos de factores de riesgo en la advertencia existente respecto a la hiperkalemia y que se incluya esa interacción en la sección 4.5 de la ficha técnica.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de medicamentos que contienen captopril + hidroclorotiazida, estaban justificados.

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

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

De acuerdo con las conclusiones científicas para captopril + hidroclorotiazida, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) captopril + hidroclorotiazida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen captopril + hidroclorotiazida y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~atravesado con barra

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Hipersensibilidad/angioedema:

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus)

Lo pacientes que toman tratamientoconcomitantecon inhibidores de mTOR(p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).

[Se debe revisar una advertencia de la siguiente manera]

Hiperkalemia:

Se puede producir hiperkalemia durante el tratamiento con un inhibidor de ECA. Entre los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia se encuentran aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoadosteronismo o los que usan de forma concomitante diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, o pacientes que reciban otros principios activos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej., heparina **y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol**). Si se considera adecuado el uso concomitante de los agentes mencionados, se recomienda un control periódico del potasio sérico (ver sección 4.5).

- Sección 4.5

[Se deben añadir las siguientes advertencias]

Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar <nombre del producto>:

[...]

Si está usando alguno de los siguientes medicamentos, se aumenta el riesgo de angioedema (rápida hinchazón bajo la piel en zonas como la garganta):

- sirolimús, everolimús y otros medicamentos de clase de los inhibidores de mTOR (que se usan para evitar el rechazo de órganos trasplantados)

[...]

Otros medicamentos y <nombre del producto>

[Se deben añadir y/o revisar las siguientes advertencias]

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

[...]

Esto se aplica en especial si está tomando también:

[...]

- Medicamentos usados de forma más frecuente para evitar el rechazo de órganos trasplantados (sirolimús, everolimús y otros medicamentos de clase de los inhibidores de mTOR). Ver sección “Advertencias y precauciones”.

- Suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, diuréticos (comprimidos para orinar, en especial los llamados ahorradores de potasio), otros fármacos que pueden aumentar el potasio en el organismo (como la heparina **y el cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol**).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de diciembre de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	28/01/2017
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	23/03/2017