

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Kõnealuse ohutusaruande perioodil hinnati ohusignaali angioödeemi riski suurenemise kohta angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite samaaegsel kasutamisel imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitoritega. AKE-inhibiitorid ja mTOR-i inhibiitorid põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Retrospektiivses, ühes uuringukeskuses läbiviidud uuringus suurenes angioödeemi esinemissagedus mõlema ravimirühma kasutamisel võrreldes ainult AKE-inhibiitori või ainult mTOR-i inhibiitori kasutamisega patsientidel, kellele tehti neeru siirdamine (Mahe, 2007). Prospektiivses randomiseeritud uuringus pikaajalise hüpertensiooniga patsientidega esines 13 angioödeemi juhtu, kõik patsientide rühmas, kellele manustati everoliimust ja keda raviti samaaegselt AKE-inhibiitoriga (Stallone, 2004). Autorite arvates oli põhjuseks annusest sõltuv sünergiline koostoime, sest angioödeemi täheldati ainult mõlema ravimi kasutamisel täisannuses ning patsiendid talusid nende ravimite väiksemaid annuseid angioödeemi kordumiseta. Kirjanduses kirjeldati veel AKE-inhibiitorite ja mTOR-i inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tekkinud angioödeemi viit juhtumit ja kaht juhtumite seeriat, mille kõigi puhul esines usutav ajaline seos. Arvestades akumuläärunud tõendeid nende kahe ravimirühma vahelise koostoime kohta, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mTOR-i inhibiitoreid (s.t siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) samaaegselt AKE-inhibiitoritega kasutaval patsientidel võib olla suurenenud angioödeemi risk ning et see teave tuleb lisada kaptopriili/hüdroklorotiasiidi sisaldavate ravimite ravimiteabesse.

Kõnealuse ohutusaruande perioodil avaldati mittesekkuva, populatsioonipõhise, juht-kontrolluuringu tulemused, mille eesmärk oli määrata kindlaks, kas kotrimoksasooli (sulfametoksasool/trimetoprim) määramisega koos AKE-inhibiitori või angiotensiini retseptori blokaatoriga on seostatav äkksurm (Fralick, 2014). Esmases analüüsis uuriti äkksurma seitsme päeva jooksul pärast kuseteede infektsiooni ambulatoorseks raviks kotrimoksasooli, tsiprofloksatsiini, norfloksatsiini, nitrofurantoiini või amokitsilliini välja kirjutamist. Autorid järeldasid, et vanematel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite või angiotensiini retseptorite blokaatoreid saavatel patsientidel kaasnes kotrimoksasooli kasutamisega äkksurma riski suurenemine ning see seos kajastab nende arvates äkksurma haavataval patsiendirühmal kotrimoksasoolist põhjustatud hüperkaleemia tagajärjel. Teiste antibiootikumide kasutamisel riski suurenemist ei täheldatud. Selle uuringu leidude tõlgendatavust mõjutavad mitmed piirangud. Ühe müügiloa hoidja ohutusosalases andmebaasis tehtud otsingu tulemusena leiti kolm kaptopriili ainsa komponendina ja üks teise AKE-inhibiitori kotrimoksasooliga samaaegse kasutamise juhtumit, mille kõigi puhul oli segadust tekitavaid asjaolusid. Trimetoprim ja AKE-inhibiitorid põhjustavad teadaolevalt hüperkaleemiat ning ei saa välistada raske hüperkaleemia tekkimist põhjustavat aditiivset toimet. Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et olemasolevad tõendid, mis on küll piiratud, toetavad rasket hüperkaleemiat põhjustava trimetoprimi või kotrimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) ja AKE-inhibiitori vahelise koostoime esinemise põhjuslikku seost. Seetõttu soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada need antibiootikumid olemasolevasse hoiatusse näidetena hüperkaleemia riskitegurite kohta ning kajastada seda koostoimet ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5.

Seega, võttes arvesse läbivaadatud perioodilises ohutusaruandes / perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kaptopriili/hüdroklorotiasiidi sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatuste tegemine on põhjendatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kaptopriili/hüdroklorotiasiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et kaptopriili/

hüdroklorotiasiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele kaptopriili/hüdroklorotiasiidi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

[Tuleb lisada järgmine hoiatus]

Ülitundlikkus/angioödeem:

mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) samaaegne kasutamine

Samaaegset ravi mTOR-i inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) saavatel patsientidel võib suureneada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamise halvenemisega või ilma) tekkimise risk (vt lõik 4.5).

[Hoiatust tuleb muuta järgmiselt]

Hüperkaleemia:

Ravi ajal AKE-inhibiitoriga võib tekkida hüperkaleemia. Hüperkaleemia tekkimise risk on muu hulgas patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, mellitidiabeet või hüpoadosteronism või kes kasutavad samaaegselt kaaliumit säästvaid diureetikume, kaaliumilisandeid või kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid; või kes kasutavad teisi seerumi kaaliumisisalduse tõusuga seostatavaid toimeaineid (nt hepariin, kotrimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool). Kui peetakse vajalikuks kasutada samaaegselt eelnimetatud aineid, on soovitatav seerumi kaaliumisisaldust regulaarselt jälgida (vt lõik 4.5).

- Lõik 4.5

[Tuleb lisada järgmised hoiatused]

mTOR-i inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)

Samaaegselt mTOR-i inhibiitoreid võtvatel patsientidel võib suureneada angioödeemi tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Samaaegselt kotrimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) kasutavatel patsientidel võib suureneada hüperkaleemia tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[Tuleb lisada järgmine hoiatus]

Enne <ravimi nimetus> võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

[...]

Järgmiste ravimite võtmisel suureneb angioödeemi (kiire nahaalune turse näiteks kõri piirkonnas) tekkimise risk:

- siroliimus, everoliimus ja teised mTOR-i inhibiitorite rühma kuuluvad ravimid (kasutatakse siirdatud elundite äratõuke ennetamiseks)

[...]

Teised ravimid ja <ravimi nimetus>

[Tuleb lisada järgmised hoiatused ja/või neid muuta]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

[...]

See on kohaldatav eelkõige sel juhul, kui võtate:

[...]

- Ravimid, mida kasutatakse kõige sagedamini siirdatud elundite äratõuke ennetamiseks (siroliimus, everoliimus ja teised mTOR-i inhibiitorite rühma kuuluvad ravimid). Vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”.

- Kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, diureetikumid (veetabletid, eriti nn kaaliumit säästvad tabletid), muud ravimid, mis võivad suurendada keha kaaliumisisaldust (nt hepariin **ja kotrimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool**).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek detsembris 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	28. jaanuar 2017
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	23. märts 2017