

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Merkki lisääntyneestä angioedeeman riskistä yhteiskäytössä angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjien ja nisäkkään rapamysiinin kohde (mTOR) estäjien kanssa havaittiin tämän säännöllisen turvallisuuskatsauksen yhteydessä. ACE- ja mTOR-estäjien tiedetään olevan angioedeeman aiheuttajia. Retrospektiivisessä yhden keskuksen tutkimuksessa raportoitiin suurempi angioedeeman esiintyvyys, kun molempia lääketuotteita käytettiin yhdessä, verrattuna siihen, kun ACE- tai mTOR-estäjiä käytettiin pelkästään potilailla, joille oltiin suorittamassa munuaisen siirtoa (Mahe, 2007). Prospektiivisessä satunnaistetussa tutkimuksessa pitkään korkeasta verenpaineesta kärsineillä potilailla todettiin 13 angioedeematapauksta, kaikki potilasryhmässä, jotka saivat everolimuusi ja joita hoidettiin samanaikaisesti ACE-estäjällä (Stallone, 2004). Kirjoittajat ehdottivat annosriippuvaista, synergistä yhteisvaikutusta, sillä angioedeemia havaittiin ainoastaan, kun molemmista lääkkeistä annettiin täydet annokset ja potilaat sietivät näiden lääkkeiden pienemmät annokset ilman angioedeeman uusimista. Lisäksi kirjallisuudesta tunnistettiin viisi tapausraporttia ja kaksi tapausarjaa, joissa raportoitiin ACE- ja mTOR-estäjien yhteiskäyttö yhdessä angioedeemojen kanssa, joissa kaikissa raportoitiin mahdollinen aikasuhte. Ottaen huomioon näiden kahden lääkeluokan väliseen yhteisvaikutukseen liittyvän todistusaineiston kasvavan määrän Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea harkitsi, että potilaat, jotka ottavat samanaikaisesti mTOR-estäjiä (esim. sirolimuusi, everolimuusi tai temsirolimuusi) ja ACE-estäjiä, voivat kärsiä kasvaneesta angioedeeman riskistä ja että tämä tieto tulee sisällyttää kaptopriilin / hydroklooritiatsidia sisältävien lääketuotteiden tuotetietoihin.

Ei-interventio-, väestöpohjainen, tapauskontrollitutkimus suoritettiin sen määrittämiseksi, liittyykö ko-trimoksasolin (sulfametoksatsoli / trimetopriimi) määrääminen ACE-estäjän tai angiotensiinireseptorinsalpaajan kanssa, ja sen tulokset julkaistiin raportointikauden aikana (Fralick, 2014). Ensijainen analyysi määritteli äkillisen kuoleman seitsemän päivän sisällä avohoitopotilaan saatua joko ko-trimoksasoli-, siprofloksasiini-, norfloksasiini-, nitrofurantoiini- tai amoksisilliiniannoksen virtratietulehduksen takia. Kirjoittajat totesivat, että angiotensiinikonvertaasin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia saavilla, vanhemmilla potilailla ko-trimoksasoli liittyi kasvaneeseen äkkikuoleman riskiin, ja ehdottivat, että tämä yhteisvaikutus kertoi ko-trimoksasolin aiheuttamasta hyperkalemiaasta johtuvasta äkillisestä kuolemasta altiilla potilasryhmällä. Muiden antibioottien käytön yhteydessä ei havaittu kasvanutta riskiä. Tämän tutkimuksen tulosten tulkittavuuteen vaikuttaa useita rajoituksia. Haku yhden MAH:n turvallisuustietokannassa toi esiin kolme tunnistettua kaptopriili-mono-komponentti-tapausta ja toisen ACE-estäjän, yhteiskäytössä ko-trimoksasolin kanssa, kaikki sekaisia. Trimetoprimin ja ACE-estäjien tiedetään aiheuttavan hyperkalemiaa, ja riippuvuusvaikutusta, joka johtaa vakavaan hyperkalemiaan, ei voida sulkea pois. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea oli sitä mieltä, että saatavilla oleva todistusaineisto, vaikka rajoitettu, tukee syy-seuraus-suhdetta trimetoprimin tai ko-trimoksasolin (trimetopriimi/sulfametoksasoli) ja ACE-estäjän välistä yhteisvaikutusta, joka johtaa vakavaan hyperkalemiaan. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suosittelee siksi, että nämä antibiootit lisätään olemassa olevan hyperkalemia-varoituksen riskitekijäesimerkkeihin ja yhteisvaikutuksesta mainitaan valmisteyhteenvedon kohdassa 4.5.

Tästä syystä tarkastettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten tietojen perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että muutokset kaptopriiliä/hydroklooritiatsidia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat perusteltuja.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kaptopriili / hydroklooritiatsidi koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kaptopriili / hydroklooritiatsidi sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, 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 kaptopriili / hydroklooritiatsidi sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

<Valmistetietojen asianmukaisesti kohtiin tehtävät muutokset(uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)>

<Valmisteyhteenveto>

- Kohta 4.4

[Seuraavanlainen varoitus tulee lisätä]

Yliherkkyys/angioedeema:

Yhteiskäyttö mTOR-estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi tai temsirolimuusi) kanssa

Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti hoitoa mTOR-estäjillä (esim. sirolimuusi, everolimuusi tai temsirolimuusi), voivat kokea kohonneen riskin angioedeemasta (esim. hengitysteiden tai kielen turpoamista, joko hengitysvaikuksilla tai ilman) (katso kohta 4.5).

[Varoitusta tulee muuttaa seuraavasti]

Hyperkalemia:

Hyperkalemiaa voi esiintyä ACE-estäjähoitoa aikana. Hyperkalemian kehittymisen riski on potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, diabetes mellitus, hypoaldosteronismi tai jotka käyttävät yhtäaikaista kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisiä, kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tai jotka ottavat muita aktiivisia aineita, jotka lisäävät seerumin kaliumin määrää (esim. hepariini, **ko-trimoksaoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksaoli**). Jos yllä mainittujen aineiden yhteiskäyttöä pidetään sopivana, seerumin kaliumin tasaisin aikavälein tapahtuvaa seurantaa suositellaan (katso kohta 4.5).

- Kohta 4.5

[Seuraavanlaiset varoitukset tulee lisätä]

mTOR-estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi tai temsirolimuusi)

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti mTOR-estäjähoitoa, voi olla kasvanut angioedeeman riski (katso kohta 4.4).

Ko-trimoksaoli (trimetopriimi/sulfametoksaoli)

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti ko-trimoksaolia (trimetopriimiä/sulfametoksaolia), voi olla kasvanut hyperkalemian riski (katso kohta 4.4).

<Pakkausseloste>

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

[Seuraavanlainen varoitus tulee lisätä]

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat <tuotenimeä>:

[...]

Jos käytät mitään seuraavista lääkkeistä, angioedeeman (sellaisten alueiden kuin kurkun ihon nopea turpoaminen) riski kasvaa:

- sirolimuusi, everolimuusi ja muut lääkkeet, jotka kuuluvat mTOR-estäjien luokkaan (käytetään estämään siirrettyjen elinten hylkimistä).

[...]

Muut lääkkeet ja <tuotenimi>

[Varoituksia tulee lisätä ja/tai päivittää seuraavasti]

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat tai olet hiljattain ottanut mitään muita lääkkeitä.

[...]

Tämä pitää erityisesti paikkansa, jos otat myös:

[...]

- Lääkkeitä, joita käytetään useimmiten siirrettyjen elinten hylkimisen estämiseksi (sirolimuusi, everolimuusi ja muut lääkkeet, jotka kuuluvat mTOR-estäjien luokkaan). Katso kohta "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet".

- Kaliumlisiä tai suolan korvikkeita, jotka sisältävät kaliumia, diureetit (erityisesti ns. kaliumia säästävät sellaiset), muut lääkkeet, jotka voivat kasvattaa kaliumin määrää kehossasi (kuten hepariini **ja ko-trimoksaoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksaoli**).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous Joulukuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	28.1.2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	23.3.2017