

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

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

Tijekom ovog PSUR-a pregledan je signal povećanog rizika od angioedema kod istodobne primjene inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i inhibitora ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR). Poznato je da ACE inhibitori i mTOR inhibitori uzrokuju angioedem. Retrospektivno ispitivanje provedeno u jednom centru izvijestilo je o višoj incidenciji angioedema kod primjene lijekova iz obje skupine u usporedbi s primjenom samog ACE inhibitora ili samog mTOR inhibitora u bolesnika koji su podvrgnuti presađivanju bubrega (Mahe, 2007). U prospektivnom, randomiziranom ispitivanju bolesnika s dugotrajnom hipertenzijom, pojavilo se 13 slučajeva angioedema, svi u skupini bolesnika koja je primala everolimus i istodobno bila liječena ACE inhibitorom (Stallone, 2004). Autori su ukazali na sinergijsku interakciju ovisnu o dozi budući da je angioedem opažen samo kod primjene pune doze oba lijeka, dok su bolesnici podnosili niže doze tih lijekova bez ponovne pojave angioedema. Pet prikaza slučajeva i dvije serije slučajeva koji izvještavaju o istodobnoj primjeni ACE inhibitora i mTOR inhibitora i pojavi angioedema dodatno je pronađeno u literaturi, a svi su navodili vjerojatnu vremensku povezanost. S obzirom na rastuće dokaze o interakciji između te dvije skupine lijekova, PRAC smatra da bolesnici koji istodobno uzimaju mTOR inhibitore (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i ACE inhibitore mogu biti izloženi povećanom riziku od pojave angioedema i da je te informacije potrebno uključiti u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kaptopril / hidroklorotiazid.

Tijekom izvještajnog razdoblja objavljeni su rezultati neintervencijskog ispitivanja slučajeva i kontrola na osnovi populacije koje je provedeno u svrhu utvrđivanja je li propisivanje kotrimoksazola (sulfametoksazola/trimetoprima) s ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina povezano s iznenadnom smrću (Fralick, 2014). U primarnoj analizi ispitana je iznenadna smrt unutar sedam dana od ambulantnog propisivanja jednog od lijekova kotrimoksazol, ciprofloksacin, norfloksacin, nitrofurantoin ili amoksisicilin zbog infekcije mokraćnog trakta. Autori su zaključili da je kod starijih bolesnika koji su primali inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima ili blokatore receptora angiotenzina, kotrimoksazol bio povezan s povećanim rizikom od iznenadne smrti, te ukazuju da ova povezanost odražava iznenadnu smrt od hiperkalemije uzrokovane kotrimoksazolom, kod osjetljive skupine bolesnika. Nije zabilježen povećan rizik s drugim antibioticima. Niz ograničenja ovog ispitivanja utječe na interpretaciju nalaza. Pretraživanje baze podataka o sigurnosti primjene jednog od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet pokazalo je tri slučaja za monokomponentu kaptopril i jedan za drugi ACE inhibitor, kod istodobne primjene s kotrimoksazolom, svi su bili sa zbunjujućim faktorima. Poznato je da trimetoprim i ACE inhibitori izazivaju hiperkalemiju i ne može se isključiti aditivni učinak koji uzrokuje tešku hiperkalemiju. PRAC smatra da dostupni dokazi, iako ograničeni, idu u prilog uzročnoj povezanosti za interakciju između trimetoprima ili kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol) i ACE inhibitora koja uzrokuje tešku hiperkalemiju. PRAC stoga preporuča dodavanje tih antibiotika primjerima faktora rizika u postojećem upozorenju o hiperkalemiji te dodati interakciju u dijelu 4.5 SmPC-a.

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-ovima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže kaptopril / hidroklorotiazid, opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže kaptopril / hidroklorotiazid, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

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

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

[Potrebno je dodati upozorenje sljedećeg sadržaja]

Preosjetljivost/angioedem:

Istodobna primjena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5).

[Potrebno je ažurirati upozorenje na sljedeći način]

Hiperkalemija:

Tijekom liječenja ACE inhibitorom može se pojaviti hiperkalemija. Bolesnici koji su izloženi riziku razvoja hiperkalemije uključuju one s insuficijencijom bubrega, diabetesom mellitusom, hipoaldosteronizmom ili one koji istodobno uzimaju diuretike koji štede kalij, nadomjestke kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij; ili bolesnike koji uzimaju ostale djelatne tvari povezane s povišenjem kalija u serumu (npr. heparin, **kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol**). Ukoliko se istodobna primjena navedenih lijekova smatra primjerenom, preporuča se redovito praćenje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

- Dio 4.5

[Potrebno je dodati upozorenja sljedećeg sadržaja]

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima, mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja angioedema (vidjeti dio 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalemije (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

- Dio 2

Upozorenja i mjere opreza

[Potrebno je dodati upozorenje sljedećeg sadržaja]

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete <naziv lijeka>:

[...]

Ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, povećava se rizik od razvoja angioedema (brzo oticanje potkožnog tkiva u području poput grla):

- sirolimus, everolimus i ostali lijekovi koji pripadaju skupini mTOR inhibitora (koriste se kako bi se izbjeglo odbacivanje presađenih organa)

[...]

Ostali lijekovi i <naziv lijeka>

[Potrebno je dodati i/ili ažurirati upozorenja na sljedeći način]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

[...]

To se pogotovo primjenjuje ako također uzimate i:

[...]

-lijekove koji se najčešće primjenjuju kako bi se izbjeglo odbacivanje presađenih organa (sirolimus, everolimus i ostali lijekovi koji pripadaju skupini mTOR inhibitora). Pogledajte dio "Upozorenja i mjere opreza".

- nadomjestke s kalijem ili zamjene za sol koje sadrže kalij, diuretike (tablete za izmokravanje, pogotovo takozvane tablete koje štede kalij), ostale lijekove koji mogu povišiti razinu kalija u Vašoj krvi (poput heparina **i kotrimoksazola koji je također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol**).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Prosinac 2016. sastanka CMDH-a
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. siječnja 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	29. ožujka 2017.