

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a kaptopril/hidroklorotiazidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A jelenlegi PSUR során az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, valamint az emlős rapamicin célpont (mTOR) gátlók egyidejű alkalmazásakor az angioödéma megnövekedett kockázatának szignálját értékelték. Az ACE gátlókról, valamint az mTOR gátlókról ismert, hogy angioödémát okoznak. Egy retrospektív, egy vizsgálóhelyen végzett vizsgálat során az angioödéma gyakoribb előfordulásáról számoltak be, amikor mind a két osztályba tartozó gyógyszereket alkalmazták, ahhoz képest, amikor egy ACE gátlót önmagában vagy egy mTOR gátlót önmagában alkalmaztak vesetranszplantáción áteső betegeknél (Mahe, 2007). Egy prospektív, randomizált vizsgálatban hosszú ideje magas vérnyomásos betegeknél 13 angioödémás epizód fordult elő, és mindegyik az everolimusszal és egy ACE gátlóval egyidejűleg kezelt betegek csoportjában (Stallone, 2004). A szerzők azt sugallták, hogy dózisfüggő szinergikus kölcsönhatás áll fenn, mivel angioödémát csak akkor észleltek, ha mindkét gyógyszert teljes adagban alkalmazták, és a betegek az alacsonyabb dózisokat az angioödéma visszatérése nélkül tolerálták. A szakirodalomban további öt esetben és két esetsorozatban számoltak be ACE gátlók és mTOR gátlók egyidejű alkalmazásáról és angioödémáról, és ezek mindegyike valószínűsíthető időbeli összefüggésről számolt be. Tekintettel e két típusú gyógyszer közötti kölcsönhatás halmozódó bizonyítékaira, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az egyidejűleg mTOR gátlókat (pl. szilrolimus, everolimus, temszirolimus) és ACE gátlókat kapó betegeknél nagyobb lehet az angioödéma kockázata, és hogy ezt az információt bele kell foglalni a kaptopril/hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiba.

Egy beavatkozással nem járó, populáció alapú, esetkontroll vizsgálatot végeztek annak meghatározására, hogy vajon ko-trimoxazol (szulfametoxazol/trimetoprim) ACE gátlóval vagy angiotenzin receptor blokkolóval való felírása társul-e olyan hirtelen halállal, amit publikáltak a jelentési időszak alatt (Fralick, 2014). Az elsődleges elemzés során járóbetegek számára ko-trimoxazol, ciprofloxacin, norfloxacin, nitrofurantoin vagy amoxicillin egyikének húgyúti fertőzés miatti rendelésétől számított hét napon belül bekövetkezett hirtelen halál vizsgálatát végezték el. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az ACE gátlókat vagy angiotenzin receptor blokkolókat trimoxazollal egyidejűleg szedő idősebb betegeknél összefüggés volt a hirtelen halál fokozott kockázatával, és azt sugallják, hogy ez az összefüggés a ko-trimoxazol által okozott hiperkalaemiától bekövetkező hirtelen halált tükrözi vissza egy sérülékeny betegcsoportnál. Nem figyeltek meg magasabb kockázatot a többi antibiotikummal. Ennél a vizsgálatnál számos korlátozó körülmény befolyásolja a megállapítások értelmezhetőségét. Az egyik forgalomba hozatali engedély jogosult biztonságossági adatbázisában végzett kutatás során három esetet találtak monokomponensű kaptopril és egy esetet egy másik ACE gátló ko-trimoxazollal való egyidejű adagolásáról, de valamennyi bizonytalan volt. A trimetoprim és az ACE gátlók ismertén hiperkalaemiát okoznak, és nem zárható ki egy súlyos hiperkalaemiához vezető additív hatás. A PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok, bár korlátozottak, alátámasztják a trimetoprim vagy ko-trimoxazol (trimetoprim/szulfametoxazol) és egy ACE gátló közötti ok-okozati kölcsönhatást, ami súlyos hiperkalaemiához vezet. Az PRAC ezért azt javasolja, hogy ezeket az antibiotikumokat fel kell sorolni a hiperkalaemiára vonatkozó meglévő figyelmeztetésben szereplő kockázati tényezők között, és a kölcsönhatást szerepeltetni kell az alkalmazási előírás 4.5 pontjában is.

Ennek megfelelően, az áttekintett PSUR-okban foglalt adatok figyelembe vételével, a PRAC úgy értékelte, hogy kaptopril/hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyászati készítmények kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kaptopril/hidroklorotiazidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a(z) kaptopril/hidroklorotiazid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, 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, kaptopril/hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

[Egy figyelmeztetést kell hozzáadni a következők szerint]

Túlérzékenység/angiooedema:

mTOR gátlók egyidejű alkalmazása (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz)

Az egyidejű mTOR gátlókat szedő (pl szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) betegeknél az angiooedema (pl. a légutak vagy a nyelv duzzanata, légzőskárosodással vagy anélkül) kockázata magasabb lehet (lásd 4.5 pont).

[Egy figyelmeztetést módosítani kell a következők szerint]

Hyperkalaemia:

Hyperkalaemia előfordulhat ACE gátlóval történő kezelés alatt. A hyperkalaemia kialakulása szempontjából veszélyeztetett betegek közé tartoznak a veseelégtelenségben, diabetes mellitusban, hypoaldosteronizmusban szenvedők, vagy azok, akik egyidejűleg káliummegtakarító vízhajtókat, kálium kiegészítőket vagy káliumtartalmú sópótlókat kapnak; vagy olyan betegek, akik a szérumban káliumtartalmának emelkedésével járó más hatóanyagokat (például heparint, **ko-trimoxazolt, más néven trimetoprim/szulfametoxazolt**) szednek. Amennyiben a fenti szerek egyidejű alkalmazását megfelelőnek ítélik, akkor a szérumban káliumszintjének rendszeres monitorozása ajánlott. (lásd 4.5 pont).

- 4.5. pont

[Egy figyelmeztetést kell hozzáadni a következők szerint]

mTOR gátlók (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz)

Egyidejűleg mTOR gátlókat szedő betegeknél az angiooedema kockázata nagyobb lehet (lásd 4.4 pont).

Ko-trimoxazol (trimetoprim/szulfametoxazol)

Az egyidejűleg ko-trimoxazolt (trimetoprim/szulfametoxazol) szedő betegeknél nagyobb lehet a hyperkalaemia kockázata (lásd 4.4 pont).

Betegájékoztató

- 2. rész

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[Egy figyelmeztetést kell hozzáadni a következők szerint]

A(z) <termék neve> szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

[...]

Ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi, az angioödéma kockázata (a bőr alatti területen, mint például a torokban, hirtelen fellépő duzzanat) nagyobb lesz:

- szilrolimusz, everolimusz és az mTOR gátlók osztályába (az átültetett szervek kilökődésének megakadályozására alkalmazzák) tartozó egyéb gyógyszerek.

[...]

Egyéb gyógyszerek és a(z) <termék neve>

[Egy figyelmeztetést kell hozzáadni/módosítani a következők szerint]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

[...]

Ez különösen érvényes, ha az alábbiakat is szedi:

[...]

Olyan gyógyszerek, amelyek az átültetett szervek kilökődésének megakadályozására alkalmazzák (szilrolimusz, everolimusz és az mTOR gátlók osztályába tartozó egyéb gyógyszerek). Lásd a “Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontot.

- Káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók, vízhajtók (vízhajtók, különösen az úgynevezett káliummegtakarítók), más gyógyszerek, amelyek növelhetik a kálium mennyiségét a szervezetben (például a heparin **és a ko-trimoxazol, másnéven trimetoprim/szulfametoxazol**).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. december CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2017. január 28.
Az állásponttagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017. március 23.