

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir kaptópríl/hýdróklórtíasíð, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Merki um aukna hættu á ofnæmisbjúg við samhliða notkun ACE-hemla (angiotensin converting enzyme inhibitors) og mTOR-hemla (mammalian target of rapamycin inhibitors) voru skoðuð við þetta PSUR mat. Vitað er að ACE-hemlar sem og mTOR-hemlar geta valdið ofnæmisbjúg. Í afturskyggðri einsetrarannsókn var greint frá aukinni tíðni ofnæmisbjúgs þegar báðir lyfjaflokkarnir voru notaðir samanborið við notkun ACE-hemlis eins og sér eða mTOR-hemlis eins sér hjá sjúklingum sem gengust undir nýrnaígræðslu (Mahe, 2007). Í slembaðri framskyggðri rannsókn hjá sjúklingum með langvarandi háþrýsting komu fram 13 ofnæmisbjúgstílfelli, öll í hópi sjúklinga sem fengu everolimus og samhliða meðferð með ACE-hemli (Stallone, 2004). Höfundarnir töldu að um skammtaháða samverkandi milliverkun væri að ræða þar sem ofnæmisbjúgur sást aðeins við notkun beggja lyfjanna í fullum skömmtum og að sjúklingarnir þyldu lægri skammta þessara lyfja án þess að ofnæmisbjúgur kæmi fram að nýju. Fimm stakar tilkynningar og tvær tilvika rannsóknir (case series) fundust einnig í birtum heimildum þar sem tilkynnt var um samhliða notkun ACE-hemla og mTOR-hemla, og ofnæmisbjúg, sem allar bentu til þess að líklega væri um tímabundin tengsl að ræða. Í ljósi uppsafnaðra gagna um milliverkun milli þessa tveggja lyfjaflokka, taldi PRAC að sjúklingar sem nota samhliða mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og ACE-hemla geti verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg og að þessar upplýsingar ættu að koma fram í upplýsingum um lyf sem innihalda kaptópríl/hýdróklórtíasíð.

Á tilkynningartímabilinu voru birtar niðurstöður úr lýðgrundaðri, tilfella-viðmiðarannsókn án íhlutunar, sem gerð var til að ákvarða hvort tengsl væru á milli ávísunar co-trímoxazóls (súlfametoxazól/trímétóprím) ásamt ACE-hemli eða angíótensín viðtakablokka við skyndidauða (Fralick, 2014). Aðalgreiningin var að skoða skyndidauða sem átti sér stað innan sjö daga frá ávísun eins af lyfjunum, co-trímoxazóls, ciprofloxacins, norfloxacins, nitrofurantoina eða amoxicillins til göngudeildarsjúklinga vegna þvagfærasýkingar. Höfundar komust að þeirri niðurstöðu að hjá öldruðum sjúklingum sem fengu ACE-hemla eða angíótensín viðtakablokka var co-trímoxazól tengt aukinni hættu á skyndidauða og telja þeir að þessi tengsl endurspegli skyndidauða vegna blóðkalíumhækkunar sem co-trímoxazól veldur hjá viðkvæmum hópi sjúklinga. Engin aukin áhætta kom fram vegna hinna sýklalyfjanna. Ýmsir ágallar rannsóknarinnar hafa áhrif á það hvernig niðurstöðurnar eru túlkaðar. Gerð var leit í lyfjagátargagnagrunni hjá einum af markaðsleyfishöfunum en þar fundust þrjú tilfelli um notkun kaptópríls, ekki í blöndu við annað lyf, og eitt tilfelli vegna annars ACE-hemils, samhliða co-trímoxazóli, en þar var öllu blandað saman (confounded). Þekkt er að trímétóprím og ACE-hemlar geta valdið blóðkalíumhækkun og ekki er hægt að útiloka að samleggjandi áhrif leiði til alvarlegrar blóðkalíumhækkunar. PRAC taldi að fyrirbyggjandi gögn, þótt takmörkuð séu, styðji orsakatengsl fyrir milliverkun trímétópríms eða co-trímoxazóls (trímétóprím/súlfametoxazól) og ACE-hemils sem leiði til alvarlegrar blóðkalíumhækkunar. Þess vegna mælir PRAC með því að þessum sýklalyfjum sé bætt við dæmin um áhættuþættina sem þegar er til staðar til að vara við blóðkalíumhækkun og að fjallað sé um milliverkunina í kafla 4.5 í SmPC.

Vegna þessa, í ljósi framlagðra gagna við mat á samantektum um öryggi lyfja (PSUR), telur PRAC að réttlætanlegt sé til að breyta lyfjaupplýsingum um þau lyf sem innihalda kaptópríl/hýdróklórtíasíð.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir kaptópríl/hýdróklórtíasíð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda kaptópríl/hýdróklórtíasíð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda kaptópríl/hýdróklórtíasíð og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

[Bæta á við varnaðarorðum sem hér segir]

Ofnæmi/ofnæmisbjúgur:

Samhliða notkun mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með mTOR-hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg (t.d. bólgur í öndunarveg eða tungu, með eða án skertrar öndunarstarfsemi) (sjá kafla 4.5).

[Endurskoða á varnaðarorð á eftirfarandi hátt]

Blóðkalíumhækkun:

Blóðkalíumhækkun getur átt sér stað meðan á meðferð með ACE-hemli stendur. Sjúklingar sem eiga á hættu að fá blóðkalíumhækkun eru m.a. þeir sem eru með skerta nýrnastarfsemi, sykursýki, vanseytingu aldósteróns eða þeir sem nota samhliða kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót eða salt sem inniheldur kalíum eða sjúklingar sem taka önnur lyf sem tengjast hækkun kalíums í sermi (t.d. heparín, **co-trímoxazól einnig þekkt sem trímétóprím/sulfametoxazól**). Ef samhliða notkun á ofangreindum lyfjum/efnum er álitin hentug er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi (sjá kafla 4.5).

- Kafli 4.5

[Bæta á við varnaðarorðum sem hér segir]

mTOR-hemlar (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með mTOR-hemlum gætu verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.4).

Co-trímoxazól (trímétóprím/sulfametoxazól)

Sjúklingar sem nota samhliða co-trímoxazól (trímétóprím/sulfametoxazól) gætu verið í aukinni hættu á blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

- Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

[Bæta á við varnaðarorðum sem hér segir]

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en notað er <heiti lyfs>:

[...]

Ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja er aukin hætt á ofnæmisþjúgi (skyndilegri bólgu undir húðinni á svæðum eins og hálsinum):

- sirolimus, everolimus og önnur lyf sem tilheyra flokki mTOR-hemla (notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra)

[...]

Notkun annarra lyfja samhliða <heiti lyfs>

[Bæta á við og/eða endurskoða varnaðarorðin sem hér segir]

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

[...]

Þetta á sérstaklega við ef þú notar einnig:

[...]

- Lyf sem oftast eru notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra (sirolimus, everolimus og önnur lyf sem tilheyra flokki mTOR-hemla). Sjá kaflann “Varnaðarorð og varúðarreglur”.

- Kalíumuppbót eða salt sem inniheldur kalíum, þvagræsilyf (bjúgtöflur, sérstaklega þær sem nefndar eru kalíumsparandi), önnur lyf sem aukið geta kalíum í líkamanum (s.s. heprín **og co-trímoxazól, sem einnig er þekkt sem trímétóprím/sulfametoxazól**).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur desember 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	28. janúar 2017
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	23. mars 2017