

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione><delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per captopril/idroclorotiazide, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Durante questo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*), è stato valutato un segnale di aumento del rischio di angioedema con l'uso concomitante di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (angiotensin converting enzyme, ACE) e inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mammalian target of rapamycin, mTOR). È noto che gli inibitori di ACE e gli inibitori di mTOR provocano angioedema. Uno studio retrospettivo a singolo centro ha riportato una maggiore incidenza di angioedema associato all'uso di entrambe le classi di prodotti medicinali rispetto all'uso in monoterapia dell'inibitore di ACE o dell'inibitore di mTOR in pazienti sottoposti a trapianto di rene (Mahe, 2007). In uno studio prospettico randomizzato condotto su pazienti con ipertensione di lunga durata, si sono verificati 13 episodi di angioedema, tutti nel gruppo di pazienti che ricevevano everolimus e trattati contemporaneamente con un inibitore di ACE (Stallone, 2004). Gli autori hanno suggerito un'interazione sinergica dose-dipendente dal momento che l'angioedema era stato osservato soltanto quando venivano somministrate dosi intere di entrambi i farmaci e i pazienti tolleravano dosi inferiori di questi farmaci senza manifestare episodi di angioedema. In letteratura sono stati ulteriormente identificati cinque casi clinici e due serie di casi che riportano tutti una possibile relazione temporale tra l'uso concomitante di inibitori di ACE e inibitori di mTOR e l'angioedema. Alla luce del continuo aumento di evidenza a supporto dell'interazione tra queste due classi di farmaci, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) ha concluso che i pazienti che assumono contemporaneamente inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) e inibitori di ACE possono essere esposti a un rischio maggiore di sviluppare angioedema e che tali informazioni debbano essere incluse nelle Informazioni sul prodotto (*Product Information, PI*) relative a prodotti medicinali contenenti captopril/idroclorotiazide.

Durante il periodo di segnalazione, sono stati pubblicati i risultati di uno studio caso-controllo, non interventistico, basato sulla popolazione condotto per determinare se la prescrizione di cotrimossazolo (sulfametossazolo/trimetoprim) con un inibitore di ACE o un bloccante del recettore dell'angiotensina fosse associata a decesso improvviso (Fralick, 2014). L'analisi primaria ha esaminato casi di decesso improvviso verificatosi entro sette giorni da una prescrizione ambulatoriale di uno tra cotrimossazolo, ciprofloxacina, norfloxacina, nitrofurantoina o amoxicillina per infezioni delle vie urinarie. Gli autori hanno concluso che nei pazienti in età avanzata trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con bloccanti del recettore dell'angiotensina, cotrimossazolo era associato a un aumento del rischio di decesso improvviso e suggeriscono che tale associazione rifletta il decesso improvviso dovuto a iperkaliemia indotta da cotrimossazolo in un gruppo di pazienti vulnerabili. Con gli altri antibiotici non è stato osservato alcuno aumento del rischio. Alcune limitazioni di questo studio incidono sull'interpretabilità dei risultati. Una ricerca condotta nella banca dati di sicurezza di uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*marketing authorization holder, MAH*) ha identificato tre casi per captopril mono-componente e uno per un altro inibitore di ACE, utilizzato in combinazione con cotrimossazolo, tutti confusi. È noto che trimetoprim e gli inibitori di ACE inducono iperkaliemia e non può essere escluso un effetto additivo responsabile di iperkaliemia grave. Il PRAC ha concluso che l'evidenza disponibile, seppur limitata, supporta un'associazione causale secondo la quale un'interazione tra trimetoprim o cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) e un inibitore di ACE provochi una grave iperkaliemia. Pertanto, il PRAC raccomanda di aggiungere questi antibiotici negli esempi dei fattori di rischio nelle avvertenze esistenti relative all'iperkaliemia e di riflettere l'interazione nel paragrafo 4.5 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Di conseguenza, alla luce dei dati presentati nel/i PSUR aggiornato/i, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei prodotti medicinali contenenti captopril/idroclorotiazide fossero giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate(*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

**Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione><delle autorizzazioni>
all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su captopril/idroclorotiazide il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente captopril/idroclorotiazide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti captopril/idroclorotiazide, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato><dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

[Deve essere aggiunta la seguente avvertenza]

Ipersensibilità/Angioedema:

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

[Deve essere modificata la seguente avvertenza]

Iperkaliemia:

L'iperkaliemia può manifestarsi durante il trattamento con un inibitore di ACE. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo o quelli che fanno uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., eparina, **cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo**). Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.5

[Devono essere aggiunte le seguenti avvertenze]

Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

[Deve essere aggiunta la seguente avvertenza]

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere <nome del prodotto>:

[...]

Se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti farmaci, il rischio di angioedema (rapido gonfiore sottocutaneo in sedi quali la gola) è maggiore:

- sirolimus, everolimus e altri farmaci appartenenti alla classe degli inibitori di mTOR (usati per evitare il rigetto di organi trapiantati)

[...]

Altri farmaci e <nome del prodotto>

[Devono essere aggiunte e/o modificate le seguenti avvertenze]

Informi il Suo medico o farmacista se sta assumendo, ha assunto di recente o potrebbe assumere qualsiasi altro farmaco.

[...]

Tale indicazione vale soprattutto se sta assumendo anche:

[...]

- Farmaci utilizzati solitamente per evitare il rigetto di organi trapiantati (sirolimus, everolimus e altri farmaci appartenenti alla classe degli inibitori di mTOR). Vedere paragrafo “Avvertenze e precauzioni”.

- Integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, diuretici (compresse che facilitano la minzione, in particolare quelli cosiddetti risparmiatori di potassio), altri farmaci che possono aumentare i livelli di potassio nel corpo (tra cui eparina **e cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo**).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Dicembre 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28 gennaio 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	23 marzo 2017