

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto kaptoprilio / hidrochlortiazido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Šiame periodiškai atnaujiname saugumo protokole (PASP) buvo patikrintas signalas apie padidėjusią angioedemos riziką kartu vartojant angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių ir žinduolių rapamicino taikinio (angl. „*mammalian target of rapamycin*“, mTOR) inhibitorių. Žinoma, kad AKF inhibitoriai ir mTOR inhibitoriai sukelia angioedemą. Retrospektyvinio vieno centro tyrimo metu pranešta apie dažnesnius angioedemos atvejus pacientams po inkstų transplantacijos, kurie vartojo abiejų klasių vaistinių preparatų, palyginti su vien AKF inhibitoriaus arba vien mTOR inhibitoriaus vartojimu (Mahe, 2007). Perspektyvinio atsitiktinių imčių tyrimo su pacientais, ilgai sergančiais hipertenzija, metu įvyko 13 angioedemos epizodų – visi pacientų, vartojusių everolimužą ir kartu gydytų AKF inhibitoriumi, grupėje (Stallone, 2004). Autoriai daro nuo dozės priklausančios sinergetinės sąveikos prielaidą, nes angioedema stebėta tik tuomet, kai abu vaistai vartoti visomis dozėmis, o mažesnes šių vaistinių preparatų dozes pacientai toleravo be angioedemos pasikartojimo. Literatūroje buvo minimi pranešimai apie penkis angioedemos, pasireiškusios kartu vartojant AKF inhibitorių ir mTOR inhibitorių, atvejus ir dvi tokių atvejų serijas; visais atvejais buvo tikėtinas laikinis sąryšis. Atsižvelgiant į daugėjančius šių dviejų vaistinių preparatų klasių sąveikos įrodymus PRAC nutarė, kad pacientams, kurie kartu vartoja TOR inhibitorių (pvz., sirolimužą, everolimužą, temsirolimužą) ir AKF inhibitorių, gali būti didesnė angioedemos rizika ir kad ši informacija turi būti įtraukta į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kaptoprilio / hidrochlortiazido, informacinius dokumentus.

Ataskaitiniu laikotarpiu buvo paskelbti neintervencinio, populiacija pagrįsto, atvejų kontrolės tyrimo, atlikto siekiant nustatyti, ar kotrimoksazolo (sulfametoksazolo / trimetoprino) skyrimas su AKF inhibitoriumi arba angiotenzino receptorių blokatoriumi yra susijęs su staigia mirtimi, rezultatai (Fralick, 2014). Pirminėje analizėje išnagrinėta staigi mirtis per septynias dienas ambulatoriškai skiriant kotrimoksazolą, ciprofloksaciną, norfloksaciną, nitrofurantoiną arba amoksiciliną dėl šlapimo takų infekcijos. Autoriai padarė išvadą, kad vyresniems pacientams, vartojantiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių arba angiotenzino receptorių blokatorių, kotrimoksazolas buvo siejamas su padidėjusia staigios mirties rizika, ir nurodė, kad jautriai pacientų grupei tai susiję su staigia mirtimi dėl kotrimoksazolo sukeltos hiperkalemijos. Vartojant kitų antibiotikų padidėjusios rizikos stebėta nebuvo. Išvadų aiškinimo galimybėms trukdo keletas šio tyrimo apribojimų. Paieška vieno iš registruotojų saugumo duomenų bazėje atskleidė tris kaptoprilio monokomponento ir vieną AKF inhibitoriaus vartojimo kartu su kotrimoksazolu atvejus; visais atvejais priežastinis ryšys nėra aiškus. Žinoma, kad trimetoprimas ir AKF inhibitoriai sukelia hiperkalemiją ir negalima atmesti papildomo poveikio, kuris baigiasi sunkia hiperkalemija. PRAC laikosi nuomonės, kad turimi įrodymai, nors jų ir mažai, patvirtina trimetoprino arba kotrimoksazolo (trimetoprino / sulfametoksazolo) ir AKF inhibitoriaus sąveikos, sukeliant sunkią hiperkalemiją, priežastinį ryšį. Todėl PRAC rekomenduoja šiuos antibiotikus įtraukti į rizikos veiksmų pavyzdžius esamame įspėjime dėl hiperkalemijos, o PCS 4.5 skyriuje nurodyti šią sąveiką. Todėl, atsižvelgdamas į pakeistame (-uose) PASP pateiktus duomenis, PRAC laikosi nuomonės, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kaptoprilio / hidrochlortiazido, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl kaptoprilio / hidrochlortiazido, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra kaptoprilio / hidrochlortiazido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kaptoprilio / hidrochlortiazido, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

[Reikia papildyti šiuo įspėjimu]

Padidėjęs jautrumas / angioedema

mTOR inhibitorių (pvz., sirolimuzo, everolimuzo, temsirolimuzo) vartojimas kartu

Pacientams, kartu vartojantiems mTOR inhibitorių (pvz., sirolimuza, everolimuzą, temsirolimuza), gali būti didesnė angioedemos (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimas su kvėpavimo pasunkėjimu arba be jo) rizika (žr. 4.5 skyrių).

[Įspėjimą reikia pakeisti taip, kaip nurodyta.]

Hiperkalemija

Gydant AKF inhibitoriumi gali atsirasti hiperkalemija. Hiperkalemijos atsiradimo rizika yra pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, cukriniu diabetu, hipoaldosteronizmu, arba kartu vartojantiems kalį sulaikančių diuretikų, kalio papildų arba druskos pakaitalų, kurių sudėtyje yra kalio, arba pacientams, vartojantiems kitų veikliųjų medžiagų, susijusių su kalio koncentracijos serume didėjimu (pvz. hepariną, **kotrimoksazolą, dar vadinamą trimetoprimu / sulfametoksazolu**). Jeigu manoma, kad minėtų medžiagų kartu vartoti būtina, rekomenduojama reguliariai tikrinti kalio koncentraciją serume (žr. 4.5 skyrių).

- 4.5 skyrius

[Reikia papildyti šiais įspėjimais]

mTOR inhibitoriai (pvz., sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)

Pacientams, kartu vartojantiems mTOR inhibitorių, gali padidėti angioedemos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)

Pacientams, kartu vartojantiems kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Reikia papildyti šiuo įspėjimu]

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti <preparato pavadinimas>.

[...]

Jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų, padidėja angioedemos (staigaus patinimo po oda ir tokiose vietose kaip gerklė) rizika:

- sirolimuza, everolimuza ir kitų vaistų iš mTOR inhibitorių klasės (vartojamų transplantuotų organų atmetimui išvengti)

[...]

Kiti vaistai ir <preparato pavadinimas>

[Reikia papildomai įrašyti ir (arba) pakeisti įspėjimus taip, kaip nurodyta.]

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

[...]

Tai ypač galioja, jei vartojate:

[...]

- vaistų, kurie dažniausiai vartojami norint išvengti transplantuotų organų atmetimo (sirolimuza, everolimuza ir kitų vaistų iš mTOR inhibitorių klasės). Žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės”.

- kalio papildų arba druskos pakaitalų, kurių sudėtyje yra kalio, diuretikų (šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų, ypač tų, kurie sulaiko kalį), kitų vaistų, kurie gali didinti kalio kiekį organizme (pvz., hepariną **ir kotrimoksazolą, dar vadinamą trimetoprimu / sulfametoksazolu**).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. gruodžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2017 m. sausio 28 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2017 m. kovo 29 d.