

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee —PRAC*) novērtējuma ziņojumu par kaptoprila / hidrohlortiazīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Šajā PADZ tika pārskatīts paaugstināta angioedēmas riska signāls, vienlaikus lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus un zīdītāju rapamicīna mērķa (mTOR- *mammalian target of rapamycin*) inhibitorus. Zināms, ka AKE inhibitori un mTOR inhibitori izraisa angioedēmu. Retrospektīvā viena centra pētījumā ziņots par lielāku angioedēmas biežumu, ja tika lietotas abas zāļu klases, salīdzinot ar AKE inhibitora vai mTOR inhibitora monoterapiju pacientiem, kuriem tiek veikta nieru transplantācija (Mahe, 2007). Prospektīvā randomizētā pētījumā ilgtermiņa hipertensijas pacientiem tika novērotas 13 angioedēmas epizodes, visas pacientu grupā, kuri saņēma everolimu un kuri vienlaikus tika ārstēti ar AKE inhibitoru. (Stallone, 2004). Autori norādīja uz no devas atkarīgu sinerģisku mijiedarbību, jo angioedēma tika novērota tikai, ja tika lietotas abu zāļu pilnas devas, un mazākas šo zāļu devas pacienti panesa bez angioedēmas recidīva. Literatūrā tika identificēti pieci gadījumu ziņojumi un divi gadījumu sēriju ziņojumi, kas norādīja uz vienlaicīgu AKE inhibitoru un mTOR inhibitoru lietošanu un angioedēmu, visi norādīja uz ticamu īslaicīgu saistību. Ņemot vērā pierādījumu uzkrāšanos par šo divu zāļu kļaušu mijiedarbību, PRAC uzskatīja, ka pacientiem, kuri vienlaikus lieto mTOR inhibitorus (piem., sirolimu, everolimu, temsirolimu) un AKE inhibitorus, var būt paaugstināts angioedēmas risks un šī informācija ir jāiekļauj kaptoprila / hidrohlortiazīdu saturošu zāļu aprakstā (ZA).

Pārskata periodā tika publicēti neintervences, uz populāciju balstīta, gadījumu kontroles pētījuma rezultāti, kas tika veikti, lai noteiktu, vai kotrimoksazola (sulfametoksazola / trimetoprīma) parakstīšana ar AKE inhibitoru vai angiotensīna receptoru blokatoru ir saistīta ar pēkšņu nāvi (Fralick, 2014). Primārā analizē izpētīja pēkšņas nāves gadījumus septiņu dienu laikā pēc kotrimoksazola, ciprofloksacīna, norfloksacīna, nitrofurantoīna vai amoksicilīna atsevišķas parakstīšanas ambulatoriem pacientiem urīnceļu infekcijas dēļ. Autori secināja, ka gados vecākiem pacientiem, kuri saņēma angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitorus vai angiotensīna receptoru blokatorus, kotrimoksazols ir saistīts ar paaugstinātu pēkšņas nāves risku, un viņi norādīja, ka šī saistība atspoguļo pēkšņu nāvi kotrimoksazola izraisītas hiperkaliēmijas dēļ riskam pakļauto pacientu grupā. Netika novērots paaugstināts risks ar citiem antibiotiskiem līdzekļiem. Vairāki šī pētījuma ierobežojumi ietekmē iegūto datu skaidrojumu. Meklējot informāciju viena RAĪ drošuma datubāzē, tika konstatēti trīs kaptoprila monokomponenta un viens cita AKE inhibitora vienlaikus lietošanas ar kotrimoksazolu gadījums, kas visi izraisīja neskaidrības. Zināms, ka trimetoprīms un AKE inhibitori izraisa hiperkaliēmiju, un nevar izslēgt papildu iedarbību, kas izraisa smagas pakāpes hiperkaliēmiju. PRAC uzskatīja, ka pieejamie pierādījumi, kaut arī ierobežoti, apstiprina cēloņsakarību par mijiedarbību starp trimetoprīmu vai kotrimoksazolu (trimetoprīmu/sulfametoksazolu) un AKE inhibitoru, kas izraisa smagu hiperkaliēmiju. Tādēļ PRAC iesaka pievienot brīdinājuma informācijā par šiem antibiotiskiem līdzekļiem pie esošajiem riska faktoriem par hiperkaliēmiju un atspoguļot mijiedarbību zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, kas atspoguļoti pārskatītajos PADZ, PRAC uzskata, ka izmaiņas zāļu informācijā zālēm, kas satur kaptoprila / hidrohlortiazīdu, ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human —CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kaptoprila / hidrohlortiazīdu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) kaptoprila / hidrohlortiazīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur **kaptoprilu / hidrohlortiazīdu**, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

[Ir jāpievieno šāds brīdinājums]

Paaugstināta jutība/angioedēma

mTOR inhibitoru (piem., sirolima, everolima, temsirolima) vienlaicīga lietošana

Pacientiem, kuri vienlaikus lieto mTOR inhibitoru (piem., sirolima, everolima, temsirolima) terapiju, var būt paaugstināts angioedēmas risks (piem., elpceļu vai mēles pietūkums ar vai bez elpošanas traucējumiem) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

[Brīdinājums jāpārskata šādi]

Hiperkaliēmija

Hiperkaliēmija var rasties AKE inhibitoru terapijas laikā. Pacienti, kuriem ir hiperkaliēmijas rašanās risks, ir pacienti ar nieru mazspēju, cukura diabētu, hipoaldosteronismu vai pacienti, kuri vienlaikus lieto kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošus sāls aizvietotājus, vai pacienti, kuri lieto citas aktīvās vielas, kas saistītas ar kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piem., heparīnu, kotrimoksazolu, ko sauc arī par trimetoprimu/sulfametoksazolu). Ja vienlaicīga iepriekš minēto līdzekļu lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts

[Ir jāpievieno šādi brīdinājumi]

mTOR inhibitori (piem., sirolims, everolims, temsirolims)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto mTOR inhibitoru terapiju, var būt paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kotrimoksazols (trimetoprim/sulfametoksazols)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kotrimoksazolu (trimetoprim/sulfametoksazolu), var būt paaugstināts hiperkaliēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[Ir jāpievieno šāds brīdinājums]

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

[...]

ja lietojat kādas no šīm zālēm, ir palielināts angioedēmas risks (ātrs pietūkums zem ādas tādā zonā kā, piemēram, rīkle):

- sirolims, everolims un citas zāles, kas pieder mTOR inhibitoru klasei (lieto, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu).

[...]

Citas zāles un <zāļu nosaukums>

[Ir jāpievieno un/vai jāpārskata šādi brīdinājumi]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

[...]

Tas jo īpaši attiecas, ja Jūs lietojat arī:

[...]

- zāles, kuras visbiežāk lieto, lai izvairītos no transplantēto orgānu atgrūšanas (sirolimu, everolimu un citas zāles, kas pieder mTOR inhibitoru klasei). Skatīt punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”;

- kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošus sāls aizvietotājus, diurētiskos līdzekļus (urīndzenošas tabletes, īpaši, tā sauktos kāliju aizturošos līdzekļus), citas zāles, kas var palielināt kālija līmeni Jūsu organismā (piemēram, heparīnu **un kotrimoksazolu, ko sauc arī par trimetoprimu/sulfametoksazolu**).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada decembris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2017. gada 28. janvāris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2017. gada 23. marts