

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

captopril/hydrochlorothiazide

Sinjal ta' riskju miżjud ta' angjoedema bl-użu fl-istess hin ta' inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin (angiotensin converting enzyme (ACE)), u l-mira mammifera tal-inibituri ta' rapamycin (mTOR), ġie rivedut matul dan il-PSUR. Inibituri ta' ACE kif ukoll inibituri ta' mTOR huma maghrufa li jikkawżaw angjoedema. Studju retrospettiv b'ċentru wiehed, irrapporta inċidenza oghla ta' angjoedema meta ż-żewġ klassijiet ta' prodotti mediċinali ntuzaw, meta mqabbla ma' inibitur ta' ACE wahdu jew inibitur ta' mTOR wahdu, f'pazjenti li kien qed isir ilhom trapjant tal-kliewi (Mahe, 2007). Studju prospettiv li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, dwar pazjenti li kellhom pressjoni għolja fit-tul, 13-il episodju ta' angjoedema sehhew, kollha fil-grupp ta' pazjenti li nġataw everolimus u li ġew ikkurati fl-istess ġin b'inibitur ta' ACE (Stallone, 2004). L-awturi ssuġġerixxew interazzjoni sinerġistika li tiddependi mid-doża, għax angjoedema ġiet osservata biss meta ntuzaw dozi sħaħ taż-żewġ mediċini, u l-pazjenti ttolleraw dozi aktar baxxi ta' dawn il-mediċini mingħajr rikorrenza ta' angjoedema. Hames rapporti ta' każijiet u żewġ każijiet f'serje li rrapportaw l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE u inibituri ta' mTOR, ġew identifikati b'mod ulterjuri fil-letteratura, u kollha rrapportaw relazzjoni temporali plawsibbli. Minhabba l-evidenza li qed takkumula dwar l-interazzjoni bejn dawn iż-żewġ klassijiet ta' mediċini, il-PRAC ikkunsidra li pazjenti li jkunu qed jiehdu inibituri ta' mTOR (eż. sirolimus, everolimus, temsirolimus) u inibituri ta' ACE fl-istess hin, jistgħu jkunu f'riskju miżjud għal angjoedema, u li din l-informazzjoni għandha tiġi inkluża fl-informazzjoni tal-prodott (PI) ta' prodotti mediċinali li fihom captopril/hydrochlorothiazide.

Ir-riżultati ta' studju mhux intervenzjonali, ibbażati fuq il-popolazzjoni, b'kontroll tal-każijiet, li twettaq sabiex jiddetermina jekk ir-riċetta ta' co-trimoxazole (sulfamethoxazole/trimethoprim) ma' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċettur ta' angiotensin, kinitx assoċjata ma' mewt għal għarrieda, ġew ippubblikati matul il-perjodu tar-rappurtagg (Fralick, 2014). L-analiżi primarja eżaminati mewt għal għarrieda fi żmien sebat ijiem ta' riċetta outpatient għal co-trimoxazole, ciprofloxacin, norfloxacin, nitrofurantoin, jew amoxicillin wiehed minhabba infezzjoni fil-passaġġ urinarju. L-awturi kkonkludew li f'pazjenti aktar anzjani li jkunu qed jirċievu inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin, co-trimoxazole kien assoċjat ma' riskju miżjud ta' mewt għal għarrieda, u jissuġġerixxu li din l-assoċjazzjoni tirrifletti mewt għal għarrieda minn iperkalemija kkaġunata minn co-trimoxazole fi grupp vulnerabbli ta' pazjenti. L-ebda riskju miżjud ma ġie osservat bl-antibijotiċi oħrajn. Numru ta' limitazzjonijiet ta' dan l-istudju għandhom impatt fuq l-interpretabilità tas-sejbiet. Tfitxija fid-database tas-sigurtà ta' wiehed mill-MAH, identifikat tliet każijiet għal captopril b'komponent wiehed u wiehed għal inibitur ta' ACE iehor, fl-użu fl-istess hin ma; co-trimoxazole, kollha konfużi. Trimethoprim u inibituri ta' ACE huma maghrufa li jinduċu iperkalemija, u effett addittiv li jwassal għal iperkalemija severa ma jistax jiġi eskluż. Il-PRAC ikkunsidra li l-evidenza disponibbli, filwaqt li hi limitata, tappoġġja assoċjazzjoni kawżali għal interazzjoni bejn trimethoprim jew co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) u inibitur ta' ACE, li twassal għal iperkalemija severa. Il-PRAC għalhekk jirrakkomanda li dawn l-antibijotiċi jiżdiedu mal-eżempji ta' fatturi ta' riskju fit-twissija eżistenti dwar iperkalemija, u li tirrifletti l-interazzjoni fis-sezzjoni 4.5 tal-SmPC.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) rivedut, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom captopril/hydrochlorothiazide kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal captopril/hydrochlorothiazide is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom captopril/hydrochlorothiazide mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom captopril/hydrochlorothiazide huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bhal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott
(test għdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

[Twissija għandha tiżdied kif ġej]

Sensittività eċċessiva/aṅġjoedema:

L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' mTOR (eż. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija b'inibituri ta' mTOR fl-istess hin (eż. sirolimus, everolimus, temsirolimus) jistgħu jkunu f'riskju miżjud għal aṅġjoedema (eż. nefha tal-passaġġi tan-nifs jew tal-ilsien, bi jew mingħajr indeboliment respiratorju) (ara sezzjoni 4.5).

[Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej]

Iperkalemija:

Iperkalemija tista' matul il-kura b'inibitur ta' ACE. Pazjenti f'riskju li jżviluppaw iperkalemija jinkludu dawk b'insuffiċjenza tal-kliwi, dijabete mellitus, ipoaldosteroniżmu, jew dawk li jużaw diuretiki bla potassium fl-istess hin, supplimenti tal-potassium jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium; jew f'pazjenti li jkunu qed jieħdu sustanzi attivi oħrajn assoċjati ma' żidiet tal-potassium fis-serum (eż. heparin, co-trimoxazole magħruf ukoll bħala trimethoprim/sulfamethoxazole). Jekk l-użu fl-istess hin tal-medicini msemmiya hawn fuq jiġi kkunsidrat li hu adasttat, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ regolari tal-potassium fis-serum (ara sezzjoni 4.5).

- Sezzjoni 4.5

[It-twissijiet għandhom jiżdiedu kif ġej]

Inibituri ta' mTOR (eż. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija b'inibituri ta' mTOR fl-istess hin, jistgħu jkunu f'riskju miżjud għal aṅġjoedema (ara sezzjoni 4.4).

Co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole)

Pazjenti li jkunu qed jieħdu co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) fl-istess hin, jistgħu jkunu f'riskju miżjud għal iperkalemija (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2

Twissijiet u prekawzjonijiet

[Twissija għandha tiżdied kif ġej]

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu <product name>:

[...]

Jekk qed tiehu xi wahda mill-mediċini li ġejjin, ir-riskju ta' anġjoedema (nefha mghaġġla taht il-ġilda f'żona bhall-gerżuma) jiżdied:

- sirolimus, everolimus u mediċini oħrajn li jappartjenu għall-klassi ta' inibituri ta' mTOR (użati biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organi ttrapjantati)

[...]

Mediċini oħrajn u <product name>

[It-twissijiet għandhom jiżdiedu ma' jew jiġu riveduti kif ġej]

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

[...]

Dan japplika b'mod partikulari jekk qed tiehu wkoll:

[...]

- Mediċini li jintużaw l-aktar ta' spiss biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organi ttrapjantati (sirolimus, everolimus u mediċini oħra li jappartjenu għall-klassi ta' inibituri ta' mTOR). Ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

- Supplementi tal-potassium jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, diuretici (pilloli tal-awrina, b'mod partikulari dawk hekk imsejha potassium sparing (i.e. li ma fihomx potassium), mediċini oħrajn li jistgħu jżidu l-potassium fil-ġisem tiegħek (bħal heparin u co-trimoxazole, magħruf ukoll bħala trimethoprim/sulfamethoxazole).

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Diċembru 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	28 ta' Jannar 2017
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	23 ta' Marzu 2017