

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere
pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru captopril/hidroclorotiazidă, concluziile științifice sunt următoarele:

În cadrul acestui RPAS a fost evaluat un semnal privind riscul crescut de angioedem în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) cu inhibitori ai factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mammalian target of rapamycin, mTOR). Se cunoaște faptul că inhibitorii ECA, precum și inhibitorii mTOR provoacă angioedem. Un studiu retrospectiv, cu centru unic a raportat o incidență mai crescută a angioedemului atunci când s-au utilizat ambele clase de medicamente, comparativ cu utilizarea unui inhibitor al ECA administrat în monoterapie sau cu utilizarea unui inhibitor al mTOR în monoterapie la pacienții cărora li s-a efectuat transplant renal (Mahe, 2007). În cadrul unui studiu prospectiv randomizat, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială cronică, au apărut 13 episoade de angioedem, toate în grupul cu pacienți cărora li se administra everolimus și care erau tratați concomitent cu un inhibitor al ECA (Stallone, 2004). Autorii au sugerat o interacțiune sinergică, dependentă de doză, deoarece angioedemul a fost observat numai atunci când s-au administrat dozele maxime recomandate din ambele tipuri de medicamente, iar pacienții au tolerat doze mai scăzute ale acestor medicamente fără recurența angioedemului. În literatură au fost identificate suplimentar cinci raportări de cazuri și două serii de cazuri pentru care s-a raportat utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a inhibitorilor mTOR și apariția angioedemului, toate acestea raportând o relație temporală plauzibilă. Având în vedere dovezile acumulate privind interacțiunea dintre aceste două clase de medicamente, PRAC a considerat că pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și inhibitori ai ECA pot prezenta un risc crescut de angioedem și că această informație trebuie inclusă în informațiile referitoare la medicament (IM) ale medicamentelor care conțin captopril /hidroclorotiazidă.

Rezultatele unui studiu neintervențional, la nivel de populație, cu cazuri de boală și subiecți de control, care nu prezintă boala, desfășurat pentru a se stabili dacă prescrierea de cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim) concomitent cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei a fost asociată cu decesul brusc au fost publicate în timpul perioadei de raportare (Fralick, 2014). Analiza primară a evaluat incidența de deces brusc în interval de șapte zile în cazul prescrierii în regim ambulator pentru una dintre următoarele substanțe active cotrimoxazol, ciprofloxacina, norfloxacina, nitrofurantoină sau amoxicilina din cauza unei infecții de tract urinar. Autorii au concluzionat că la pacienții vârstnici, care utilizau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocante ale receptorilor angiotensinei, cotrimoxazolul a fost asociat cu un risc crescut de deces brusc și au sugerat că această asociere reflectă decesul brusc din cauza hiperkaliemiei induse de cotrimoxazol la o grupă vulnerabilă de pacienți. Nu s-a observat un risc crescut în cazul utilizării altor antibiotice. Un număr de limitări ale acestui studiu afectează interpretarea constatărilor. O căutare în baza de date a unuia dintre DAPP a identificat trei cazuri pentru captopril administrat în monoterapie și unul pentru un alt inhibitor al ECA, în cazul utilizării concomitente cu cotrimoxazol, toate ca factori de confuzie. Se cunoaște faptul că trimetoprimul și inhibitorii ECA induc hiperkaliemie și nu se poate exclude un efect aditiv, care duce la hiperkaliemie severă. PRAC a considerat că dovezile disponibile, deși limitate, susțin o asociere cauzală pentru o interacțiune între trimetoprim sau cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim) și un inhibitor al ECA, care duce la hiperkaliemie severă. Prin urmare, PRAC recomandă adăugarea acestor antibiotice la exemplele de factori de risc din cadrul atenționărilor existente cu privire la hiperkaliemie și reflectarea acestei interacțiuni la pct. 4.5 din RCP.

Prin urmare, pe baza datelor prezentate în RPAS-ul(-urile) analizat(e), PRAC a considerat că se impun modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin captopril / hidroclorotiazidă.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru captopril/hidroclorotiazidă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin captopril/hidroclorotiazidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin captopril/hidroclorotiazidă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

[Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează]

Hipersensibilitate/angioedem:

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR (mammalian target of rapamycin (factorul țintă al rapamicinei la mamifere)) (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot prezenta un risc crescut de angioedem (de exemplu, edem al căilor respiratorii sau al limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

[Trebuie revizuită o atenționare după cum urmează]

Hiperkaliemie:

În timpul tratamentului cu un inhibitor al ECA poate apărea hiperkaliemie. Pacienții cu risc de apariție a hiperkaliemiei îi includ pe cei cu insuficiență renală, diabet zaharat, hipoaldosteronism sau pe cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, precum și pacienții tratați cu alte substanțe active asociate cu creșteri ale concentrației plasmatice a potasiului (de exemplu, heparină, cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol). Dacă se consideră adecvată utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus, se recomandă monitorizarea regulată a concentrației plasmatice de potasiu (vezi pct. 4.5).

- Pct. 4.5

[Trebuie adăugate atenționări după cum urmează]

Inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții tratați concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Prospect

- Pct. 2

Atenționări și precauții

[Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează]

Înainte să luați <denumirea produsului>, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

[...]

Dacă luați următoarele medicamente, riscul de angioedem (umflare rapidă a țesuturilor de sub piele, în zone cum este interiorul gâtului) este crescut:

- sirolimus, everolimus și alte medicamente care aparțin clasei inhibitorilor mTOR (utilizați pentru a evita respingerea organelor transplantate)

[...]

<Denumirea produsului> împreună cu alte medicamente

[Trebuie adăugate și/sau revizuite atenționări după cum urmează]

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

[...]

Acest lucru este valabil în special dacă luați și:

[...]

- Medicamente care sunt utilizate cel mai adesea pentru a evita respingerea organelor transplantate (sirolimus, everolimus și alte medicamente care aparțin clasei inhibitorilor mTOR). Vezi pct. „Atenționări și precauții”.

- Suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice (comprimate pentru eliminarea apei, în special cele denumite diuretice care economisesc potasiul), alte medicamente care determină creșterea valorii potasiului în organism (cum sunt heparina **și cotrimoxazolul, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol**).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh decembrie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	28 ianuarie 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	23 martie 2017