

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) kaptopril/hidroklorotiazid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V tem rednem poročilu o varnosti zdravila (PSUR) so pregledali signal povečanega tveganja za angioedem pri sočasni uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) in zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR). Znano je, da zaviralci ACE in zaviralci mTOR povzročajo angioedem. V retrospektivni študiji z enim centrom so poročali o višji pojavnosti angioedema ob uporabi obeh razredov zdravil, v primerjavi z uporabo samega zaviralca ACE ali samega zaviralca mTOR pri bolnikih po presaditvi ledvice (Mahe, 2007). V prospektivni randomizirani študiji z bolniki z dolgoročno hipertenzijo je prišlo do 13 epizod angioedema, vsakokrat v skupini bolnikov, ki so prejeli everolimus in so bili sočasno zdravljeni z zaviralcem ACE (Stallone, 2004). Avtorji sklepajo na sinergično medsebojno delovanje, odvisno od odmerka, saj so angioedem opazili le, kadar so uporabljali polna odmerka obeh zdravil, bolniki pa so prenašali nižje odmerke teh zdravil ne da bi se angioedem ponovil. Dodatno so v literaturi prepoznali pet prikazov primera in dva niza primerov, v katerih so poročali o sočasni uporabi zaviralcev ACE in zaviralcev mTOR ter angioedemu; v vseh so poročali o morebitni časovni povezavi. Glede na čedalje več dokazov o medsebojnem delovanju med tema dvema razredoma zdravil je odbor PRAC upošteval, da so lahko pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in zaviralce ACE, obstaja povečano tveganje za nastanek angioedema in da je te informacije treba vključiti v besedilo informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kaptopril/hidroklorotiazid.

V obdobju poročanja so bili objavljeni rezultati neintervencijske študije primerov, ki je temeljila na populaciji in so jo izvedli, da bi ugotovili, ali je predpisovanje kotrimoksazola (sulfametoksazol/trimetoprim) skupaj z zaviralcem ACE ali z antagonistom receptorja angiotenzina povezano z nenadno smrtjo (Fralick, 2014). Primarna analiza je preučila nenadno smrt v sedmih dneh po ambulantnem predpisovanju enega od naslednjih zdravil: kotrimoksazola, ciprofloksacina, norfloksacina, nitrofurantoina ali amoksicilina zaradi okužbe sečil. Avtorji so ugotovili, da je bil pri starejših bolnikih, ki prejemajo zaviralce encima angiotenzinske konvertaze ali antagoniste receptorja angiotenzina, kotrimoksazol povezan s povečanim tveganjem nenadne smrti in sklepajo, da ta povezava odraža nenadno smrt zaradi hiperkaliemije, ki jo je povzročil kotrimoksazol v ranljivi skupini bolnikov. Pri drugih antibiotikih niso opazili povečanega tveganja. Številne omejitve te študije vplivajo na zmožnost interpretacije ugotovitev. Iskanje po podatkovni bazi o varnosti, ki ga je izvedel eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, je odkrilo tri primere kaptoprila kot samostojne komponente zdravila in en primer drugega zaviralca ACE ob sočasni uporabi s kotrimoksazolom, ki so prispevali k izidu. Za trimetoprim in zaviralce ACE je znano, da povzročajo hiperkaliemijo in ni mogoče izključiti aditivnega učinka, ki vodi v hudo hiperkaliemijo. Odbor PRAC je upošteval, da razpoložljivi podatki, četudi omejeni, podpirajo vzročno povezavo za medsebojno delovanje med kotrimoksazolom (trimetoprim/sulfametoksazol) in zaviralcem ACE, ki povzroča hudo hiperkaliemijo. Odbor PRAC zato priporoča, naj se ti antibiotiki dodajo k primerom dejavnikov tveganja v obstoječem opozorilu o hiperkaliemiji in da se vključi opis medsebojnega delovanja v poglavje 4.5 povzetka o glavnih značilnostih zdravila.

Zato je odbor PRAC ob upoštevanju podatkov, predstavljenih v pregledanem poročilu PSUR, menil, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo kaptopril/hidroklorotiazid, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kaptopril/hidroklorotiazid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kaptopril/hidroklorotiazid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo kaptopril/hidroklorotiazid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

[Treba je dodati naslednje opozorilo]

Preobčutljivost/angioedem:

sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje zračnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (glejte poglavje 4.5).

[Treba je dodati naslednje opozorilo]

Hiperkaliemija

Med zdravljenjem z zaviralcem ACE se lahko pojavi hiperkaliemija. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za razvoj hiperkaliemije, so bolniki z ledvično okvaro, sladkorno boleznijo, hipoaldosteronizmom ali bolniki, ki sočasno uporabljajo diuretike, ki zadržujejo kalij, kalijeve nadomestke ali nadomestki soli s kalijem ter bolniki, ki jemljejo druge aktivne učinkovine, povezane z dvigom kalija v krvi (npr. heparin, kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Če se sočasna uporaba zgoraj navedenih učinkovin šteje za primerno, je priporočljivo redno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

- Poglavje 4.5

[Treba je dodati naslednje opozorilo]

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

[Treba je dodati naslednje opozorilo]

Pred začetkom jemanja zdravila <ime zdravila> se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

[...]

Če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, pri vas obstaja povečano tveganje za angioedem (hitro podkožno otekanje na mestih, kot je npr. grlo):

- sirolimus, everolimus in druga zdravila, ki spadajo v razred zaviralcev mTOR, (ki jih uporabljamo za preprečevanje zavračanja presajenih organov)

[...]

Druga zdravila in zdravilo <ime zdravila>

[Treba je dodati naslednja opozorila in/ali jih popraviti]

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

[...]

To še posebej velja, če jemljete tudi:

[...]

- zdravila, ki se najpogosteje uporabljajo za preprečevanje zavračanja presajenih organov (sirolimus, everolimus in druga zdravila, ki spadajo v razred zaviralcev mTOR). Glejte poglavje “Opozorila in previdnostni ukrepi”.

- kalijeve nadomestke ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, diuretike (tablete za odvajanje vode, še zlasti takšne, ki zadržujejo kalij), druga zdravila, ki lahko dvignejo raven kalija v vaši krvi (npr. heparin **in kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol**).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh december 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	28. januar 2017
Uveljavitev stališčav državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	23. marec 2017