



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015
EMA/733448/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: altizide, spironolactone

Procedure no.: PSUSA/000002781/201501



Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for altizide, spironolactone, the scientific conclusions are as follows:

Interaction between altizide/spironolactone and trimethoprim-sulfamethoxazole

During the reporting period, one (1) relevant article related to the interaction between spironolactone and trimethoprim-sulfamethoxazole was published. This interaction is primarily between spironolactone and trimethoprim (component of trimethoprim-sulfamethoxazole), and both spironolactone and trimethoprim can cause hyperkalaemia. PRAC considered that concomitant use of medicinal products known to cause hyperkalaemia with altizide/spironolactone may result in severe hyperkalaemia. In addition, it should also be taken into account that this interaction is already listed in some EU labels for products with spironolactone alone.

Bullous pemphigoid

During the reporting period, two (2) literature case-reports indicating the possible occurrence of bullous pemphigoid following the administration of spironolactone, with positive dechallenge after spironolactone withdrawal, have been reported. Additionally, a Eudravigilance cumulative search for spironolactone and the Preferred Term (PT) Pemphigoid revealed 30 cases, of which 9 cases had positive dechallenge, and another cumulative search for combination "spironolactone+altizide" and PT Pemphigoid resulted in 5 cases, of which 3 cases had positive dechallenge.

Therefore, in view of available data regarding altizide/spironolactone, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing altizide/spironolactone, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for altizide, spironolactone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) altizide, spironolactone is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing altizide, spironolactone are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.4 (medicinal products should contain the following minimum information in this section regarding this interaction).

A warning should be added as follows:

Concomitant use of medicinal products known to cause hyperkalaemia with altizide/spironolactone may result in severe hyperkalaemia.

- Section 4.5 (medicinal products should contain the following minimum information in this section regarding this interaction).

An interaction should be added as follows:

In addition to other medicinal products known to cause hyperkalaemia concomitant use of trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) with altizide/spironolactone may result in clinically relevant hyperkalaemia.

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC "Skin and subcutaneous tissue disorders" with a frequency "unknown":

Pemphigoid

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

- Section 2 - What you need to know before you take X

Warnings and precautions

Concomitant administration of X with certain medicines, potassium supplements and food rich in potassium may lead to severe hyperkalaemia (increased potassium blood level). The symptoms of severe hyperkalaemia might include muscle cramps, irregular heart rhythm, diarrhoea, nausea, dizziness or headache.

Other medicines and X

- **trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole**

Section 4 - Possible side effects

Unknown frequency

Pemphigoid (condition presenting with fluid-filled blisters on the skin)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за алтизид/спиронолактон научните заключения са, както следва:

Взаимодействие между алтизид/спиронолактон и триметоприм-сулфаметоксазол

През обхванатия от доклада период е публикувана една (1) статия, съответно свързана с взаимодействието между спиронолактон и триметоприм-сулфаметоксазол. Това взаимодействие е предимно между спиронолактон и триметоприм (компонент от триметоприм-сулфаметоксазол), като и спиронолактон, и триметоприм могат да предизвикват хиперкалиемия. PRAC счита, че едновременната употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, с алтизид/спиронолактон може да доведе до тежка хиперкалиемия. Наред с това трябва също да се има предвид, че това взаимодействие вече е включено в продуктовата информация на някои продукти, разрешени за употреба в ЕС, които съдържат само спиронолактон.

Булозен пемфигоид

През обхванатия от доклада период са съобщени два (2) случая по литературни данни, които показват възможна поява на булозен пемфигоид след прилагане на спиронолактон, като симптомите претърпяват обратно развитие след прекратяване на прилагането му. Освен това при кумулативно търсене в базата данни Eudravigilance за спиронолактон и предпочитания термин (ПТ), „пемфигоид“ се откриват 30 случая, в 9 от които симптомите претърпяват обратно развитие след прекратяване на прилагането, а при друго кумулативно търсене за комбинацията „спиронолактон+алтизид“ и ПТ, „пемфигоид“, резултатът е 5 случая, в 3 от които симптомите претърпяват обратно развитие след прекратяване на прилагането.

Поради това с оглед на наличните данни относно алтизид/спиронолактон PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи алтизид/спиронолактон са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за алтизид/спиронолактон CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) алтизид/спиронолактон, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи алтизид/спиронолактон, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.4 (лекарствените продукти трябва да съдържат следния минимум от информация в тази точка по отношение на това взаимодействие).

Трябва да се добави следното предупреждение:

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, с алтизид/спиронолактон може да доведе до тежка хиперкалиемия.

- Точка 4.5 (лекарствените продукти трябва да съдържат следния минимум от информация в тази точка по отношение на това взаимодействие).

Трябва да се добави следното взаимодействие:

В допълнение към другите лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, съпътстващата употреба на триметоприм/сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) с алтизид/спиронолактон може да доведе до клинично значима хиперкалиемия.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в системо-органен клас „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с неизвестна честота:

Пемфигоид

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

- Точка 2 – Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Предупреждения и предпазни мерки

Едновременното прилагане на X с определени лекарства, хранителни добавки, съдържащи калий, и храни с високо съдържание на калий може да доведе до тежка хиперкалиемия (повишено ниво на калий в кръвта). Симптомите на тежката хиперкалиемия може да включват мускулни спазми, неравномерен сърдечен ритъм, диария, гадене, замаяване или главоболие.

Други лекарства и X

- **триметоприм и триметоприм-сулфаметоксазол**

Точка 4 – Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота

Пемфигоид (заболяване, което се проявява с мехури по кожата, пълни с течност)

Приложение III
График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	септември 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	7 ноември 2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	6 януари 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) altizidu, spironolaktonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Interakce mezi altizidem/spironolaktonem a kotrimoxazolem

Během sledovaného období byl publikován jeden (1) relevantní článek týkající se interakce mezi spironolaktonem a kotrimoxazolem. Tato interakce je primárně mezi spironolaktonem a trimethoprimem (součást kotrimoxazolu) a spironolakton i trimethoprim mohou způsobit hyperkalemii. Výbor PRAC uvážil, že současné použití léčivých přípravků způsobujících hyperkalemii s altizidem/spironolaktonem může vést k závažné hyperkalemii. Dále je nutné vzít v úvahu, že tato interakce je již uvedena v některých údajích o přípravcích pro léčivé přípravky obsahující samostatný spironolakton v EU.

Bulózní pemfigoid

Během sledovaného období byly publikovány dvě (2) kazuistiky svědčící pro možný výskyt bulózního pemfigoidu po podání spironolaktonu s pozitivním dechallenge. Kromě toho kumulativní vyhledávání v databázi Eudragilance zjistilo pro spironolakton preferovaný výraz (PT) pemfigoid u30 případů, z nichž 9 mělo pozitivní dechallenge. Další kumulativní vyhledávání pro kombinaci „spironolakton + altizid“ a PT pemfigoid ukázalo 5 případů, z nichž 3 měly pozitivní dechallenge.

Z toho důvodu je vzhledem k dostupným údajům k altizidu/spironolaktonu nutné dle úsudku výboru PRAC změnit údaje o přípravku pro léčivé přípravky obsahující altizid/spironolakton.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se altizid/spironolakton zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivé látky altizid/spironolakton je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem altizidu/spironolaktonu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.4 (léčivé přípravky mají v této části obsahovat následující minimální informace týkající se této interakce).

Je třeba přidat následující varování:

Současné použití léčivých přípravků způsobujících hyperkalemii s altizidem/spironolaktonem může vést k závažné hyperkalémii.

- Bod 4.5 (léčivé přípravky mají v této části obsahovat následující minimální informace týkající se této interakce).

Je třeba přidat následující interakci

Kromě jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že způsobují hyperkalemii může současné použití trimethoprimu/sulfamethoxazolu (kotrimoxazol) s altizidem/spironolaktonem vést ke klinicky relevantní hyperkalemii.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí reakci je třeba přidat do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ s frekvencí „není známo“:

Pemfigoid

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

- Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

Upozornění a opatření

Současné podávání přípravku X s určitými léky, doplňky draslíku a potravinami bohatými na draslík může vést k závažné hyperkalemii (zvýšená hladina draslíku v krvi). Příznaky závažné hyperkalemie mohou zahrnovat svalové křeče, nepravidelný srdeční rytmus, průjem, nevolnost, závratě nebo bolesti hlavy.

Další léčivé přípravky a přípravek X

- **trimethoprim a kotrimoxazol**

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

Frekvence není známo

Pemfigoid (stav projevující se puchýřky na kůži naplněnými tekutinou)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	7. listopadu 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. ledna 2016

Bilag I
**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for altizid, spironolacton har givet anledning til følgende videnskabelige konklusioner:

Interaktion mellem altizid/spironolacton og trimethoprim-sulfamethoxazol

I løbet af rapporteringsperioden er der blevet publiceret én (1) relevant artikel vedrørende interaktion mellem spironolacton og trimethoprim-sulfamethoxazol. Denne interaktion er primært mellem spironolacton og trimethoprim (stof i trimethoprim-sulfamethoxazol), og både spironolacton og trimethoprim kan forårsage hyperkaliæmi. PRAC er af den opfattelse, at brug af lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, sammen med altizid/spironolacton kan føre til svær hyperkaliæmi. Desuden bør det også tages i betragtning, at denne interaktion allerede er anført i produktinformationen i EU for nogle produkter, der kun indeholder spironolacton.

Bulløs pemfigoid

I løbet af rapporteringsperioden er to (2) tilfælde rapporteret i litteraturen, som tyder på, at bulløs pemfigoid kan opstå efter administration af spironolacton med positiv reaktion på seponering af spironolacton. Desuden viste en kumulativ Eudravigilance-søgning efter spironolacton og den foretrukne term (Preferred Term - PT) pemfigoid, at der var 30 tilfælde, hvoraf 9 tilfælde reagerede positivt på seponering, og en anden kumulativ søgning på kombinationen "spironolacton+altizid" og PT pemfigoid viste, at der var 5 tilfælde, hvoraf 3 tilfælde reagerede positivt på seponering.

I betragtning af de tilgængelige data vedrørende altizid/spironolacton anser PRAC det derfor for berettiget, at ændre produktinformationen for lægemidler, der indeholder altizid/spironolacton.

CMDh tilslutter sig PRACs videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for altizid, spironolacton er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer altizid, spironolacton, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDhs opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. For nuværende godkendte lægemidler samt lægemidler, der fremover ønskes godkendt i EU, som indeholdende altizid, spironolacton, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet

- Punkt 4.4 (lægemidler skal som minimum indeholde følgende information i dette punkt vedrørende denne interaktion).

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Samtidig brug af altizid/spironolacton og lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kan føre til svær hyperkaliæmi.

- Punkt 4.5 (lægemidler skal som minimum indeholde følgende information i dette punkt vedrørende denne interaktion).

Der skal tilføjes en interaktion som følger:

Ud over andre lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kan samtidig brug af trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) og altizid/spironolacton føre til klinisk relevant hyperkaliæmi.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden "ikke kendt":

Pemfigoid

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler

Samtidig administration af X og visse lægemidler, kaliumtilskud eller fødevarer med højt kaliumindhold kan føre til svær hyperkaliæmi (øget kaliumindhold i blodet). Symptomerne på svær hyperkaliæmi kan blandt andet være muskelkramper, uregelmæssig hjerterytme, diarré, kvalme, svimmelhed eller hovedpine.

Brug af anden medicin sammen med X

- **trimethoprim og trimethoprim-sulfamethoxazol**

Punkt 4. Bivirkninger

Ikke kendt

Pemfigoid (tilstand med væskefyldte blærer på huden)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde september 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	7. november 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	6. januar 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor altizide, spironolacton heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Interactie tussen altizide/spironolacton en trimethoprim-sulfamethoxazol

Gedurende de rapportageperiode is er één (1) relevant artikel over de interactie tussen spironolacton en trimethoprim-sulfamethoxazol gepubliceerd. Deze interactie vindt voornamelijk plaats tussen spironolacton en trimethoprim (component van trimethoprim-sulfamethoxazol). Zowel spironolacton als trimethoprim kan hyperkaliëmie veroorzaken. De PRAC heeft geconcludeerd dat ernstige hyperkaliëmie kan optreden wanneer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken gelijktijdig worden gebruikt met altizide/spironolacton. Daarnaast dient er ook rekening te worden gehouden met het feit dat deze interactie al vermeld staat op sommige EU-etiquetten voor producten met alleen spironolacton.

Bulleus pemfigoïd

Gedurende de rapportageperiode zijn er twee (2) case reports in de literatuur gemeld, die wijzen op het mogelijke optreden van bulleus pemfigoïd na de toediening van spironolacton, met positieve dechallenge na het stoppen met spironolacton. Daarnaast werden er bij een cumulatieve zoekopdracht in de Eudravigilance-database op "spironolacton" en de voorkeursterm (*Preferred Term*, PT) "pemfigoïd" 30 gevallen gevonden, waarvan bij 9 gevallen sprake was van positieve dechallenge. Een andere cumulatieve zoekopdracht op de combinatie "spironolacton+altizide" en PT "pemfigoïd" resulteerde in 5 gevallen, waarvan bij 3 gevallen sprake was van positieve dechallenge.

Daarom achtte de PRAC de wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die altizide/spironolacton bevatten, gerechtvaardigd, gezien de beschikbare gegevens over altizide/spironolacton.

De CMD(h) stemt in met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor altizide, spironolacton is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) die de werkzame stof(fen) altizide, spironolacton bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze PSUSA (periodieke veiligheidsrapportages enkelvoudige beoordeling) vallen, gewijzigd dient (dienen) te worden. Indien andere geneesmiddelen die altizide, spironolacton bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, beveelt de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4 (geneesmiddelen dienen in deze rubriek in ieder geval de volgende informatie te bevatten met betrekking tot deze interactie).

Ernstige hyperkaliëmie kan optreden wanneer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken gelijktijdig worden gebruikt met altizide/spironolacton.

- Rubriek 4.5 (geneesmiddelen dienen in deze rubriek in ieder geval de volgende informatie te bevatten met betrekking tot deze interactie).

Naast andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) met altizide/spironolacton tot klinisch relevante hyperkaliëmie leiden.

- Rubriek 4.8

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie niet bekend: **pemfigoïd**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

- Rubriek 2 – Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gelijktijdige toediening van {geneesmiddel} met bepaalde geneesmiddelen, kaliumsupplementen en voeding die rijk is aan kalium kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie (verhoogd kaliumgehalte in het bloed). De symptomen van ernstige hyperkaliëmie zijn onder andere spierkrampen, onregelmatig hartritme, diarree, misselijkheid, duizeligheid of hoofdpijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- **trimethoprim en trimethoprim-sulfamethoxazol**

Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend

Pemfigoïd (aandoening waarbij met vocht gevulde blaasjes op de huid voorkomen)

Bijlage III

Tijdschema voor de implementatie van deze aanbeveling

Tijdschema voor de implementatie van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	September 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	7 november 2015
Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 januari 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet altisiidi/spironolaktooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Altisiidi/spironolaktooni koostoime trimetoprimi/sulfametoksasooliga

Käesoleva ohutusaruande perioodil avaldati üks (1) asjakohane artikkel spironolaktooni ja trimetoprimi/sulfametoksasooli koostoime kohta. Koos toimivad peamiselt spironolaktoon ja trimetoprim (trimetoprimi/sulfametoksasooli koostisaine) ning nii spironolaktoon kui ka trimetoprim võivad põhjustada hüperkaleemiat. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et teadaolevalt hüperkaleemiat põhjustavate ravimite samaaegsel kasutamisel altisiidi/spironolaktooniga võib tekkida raske hüperkaleemia. Peale selle tuleb arvesse võtta asjaolu, et teatavate toimeainena ainult spironolaktooni sisaldavate ELis turustatavate ravimite ravimiteabes on kõnealune koostoime juba nimetatud.

Villiline pemfigoid

Käesoleva ohutusaruande perioodil esitati kaks (2) teaduskirjandusel põhinevat juhtumiaruannet, milles viidati spironolaktooni manustamisel villilise pemfigoidi tekke riskile, kusjuures pärast spironolaktooni võtmise lõpetamist täheldati nähtude taandumist. Peale selle andis märksõnaga „spironolaktoon“ ja eelisterminiga „pemfigoid“ tehtud kumulatiivne otsing andmebaasis EudraVigilance tulemuseks 30 juhtu, millest üheksal (9) juhul nähud pärast toimeaine võtmise lõpetamist taandusid; teine kumulatiivne otsing kombinatsiooniga „spironolaktoon + altisiid“ ja eelisterminiga „pemfigoid“ andis aga tulemuseks viis (5) juhtu, millest kolmel (3) juhul nähud pärast toimeaine võtmise lõpetamist taandusid.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee on altisiidi/spironolaktooni käsitlevate olemasolevate andmete põhjal seisukohal, et altisiidi/spironolaktooni sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb muuta.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Altisiidi/spironolaktooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et altisiidi/spironolaktooni sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele altisiidi/spironolaktooni sisaldavatele ravimitele soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

- Lõik 4.4 (ravimi omaduste kokkuvõtte see lõik peab kõnealuse koostoime kohta sisaldama vähemalt järgmist teavet).

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Teadaovalt hüperkaleemiat põhjustavate ravimite samaaegsel kasutamisel altsiidi/spironolaktooniga võib tekkida raske hüperkaleemia.

- Lõik 4.5 (ravimi omaduste kokkuvõtte see lõik peab kõnealuse koostoime kohta sisaldama vähemalt järgmist teavet).

Lisada tuleb järgmine koostoime:

Peale muude teadaolevalt hüperkaleemiat põhjustavate ravimite võib trimetoprimi/sulfametoksasooli (ko-trimoksasooli) samaaegsel kasutamisel altsiidi/spironolaktooniga tekkida kliiniliselt oluline hüperkaleemia.

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ juurde tuleb lisada järgmine kõrvaltoime esinemissagedusega „Teadmata“:

Pemfigoid

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne X-i kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravimi X samaaegne manustamine teatavate ravimite, kaaliumi sisaldavate toidulisandite ning kaaliumirikaste toiduainetega võib põhjustada rasket hüperkaleemiat (vere kaaliumisisalduse suurenemist). Raske hüperkaleemia sümptomid võivad olla lihasekrampid, ebaregulaarne südamerütm, kõhulahtisus, iiveldus, pearinglus või peavalu.

Muud ravimid ja X

- **trimetoprim ja trimetoprim/sulfametoksasool**

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Esinemissagedus teadmata

Pemfigoid (haigusseisund, mis põhjustab nahal vedelikuuga täidetud ville)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. aasta septembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	7. november 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. jaanuar 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt altitsidia ja spironolaktonia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Altitsidin/spironolaktonin ja trimetopriimi-sulfametoksatsolin väliset yhteisvaikutukset

Raportointijakson aikana julkaistiin yksi (1) relevantti artikkeli spironolaktonin ja trimetopriimi-sulfametoksatsolin välisistä yhteisvaikutuksista. Nämä yhteisvaikutukset syntyvät etupäässä spironolaktonin ja trimetopriimin (trimetopriimi-sulfametoksatsolin ainesosa) välillä, ja sekä spironolaktoni että trimetopriimi voivat aiheuttaa hyperkalemiaa. PRAC katsoi, että tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö altitsidin/spironolaktonin kanssa voi johtaa vakavaan hyperkalemiaan. Lisäksi tulisi ottaa huomioon, että tämä yhteisvaikutus on jo ilmoitettu joissakin vain spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedoissa EU-alueella.

Rakkulainen pemfigoidi

Raportointijakson aikana julkaistiin kaksi (2) kirjallista tapausraporttia, joissa ilmoitettiin mahdollisesta rakkulaisen pemfigoidin ilmenemisestä spironolaktonin annon jälkeen. Näissä tapauksissa rakkulainen pemfigoidi katosi, kun lääkkeen anto lopetettiin. Lisäksi EudraVigilance-tietokannan kumulatiivisessa haussa, joka koski spironolaktonia ja suositeltua termiä (PT) pemfigoidi, löytyi 30 tapausta, joista yhdeksässä sairaus katosi, kun lääkkeen anto lopetettiin. Toinen kumulatiivinen haku tehtiin yhdistelmällä " spironolaktoni+altitsidi" ja PT pemfigoidi, jolloin ilmeni 5 tapausta, joista kolmessa sairaus katosi, kun lääkkeen anto lopetettiin.

Saatavissa olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että muutokset altitsidia/spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) yhtyy PRAC:n tekemiin tieteellisiin päätelmiin. **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Altitsidia ja spironolaktonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että altitsidia tai spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. CMDh suosittelee muuttamaan vastaavasti myös EU:ssa tällä hetkellä hyväksytyjä muita altitsidia tai spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia tai tulevaisuudessa EU:n hyväksymismenettelyissä käsiteltäviä myyntilupia.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 4.4 (lääkevalmisteiden valmistetietojen täytyy sisältää tässä kohdassa vähintään seuraavat tiedot, jotka koskevat tätä yhteisvaikutusta).

Seuraava varoitus on lisättävä:

Tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö altitsidin/spironolaktonin kanssa voi johtaa vakavaan hyperkalemiaan.

- Kohta 4.5 (lääkevalmisteiden valmistetietojen täytyy sisältää tässä kohdassa vähintään seuraavat tiedot, jotka koskevat tätä yhteisvaikutusta).

Seuraava yhteisvaikutus on lisättävä:

Trimetopriimin/sulfametoksatsolin (kotrimoksatsoli) sekä muiden tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö altitsidin/spironolaktonin kanssa voi johtaa kliinisesti merkittävään hyperkalemiaan.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmään "Iho ja ihonalainen kudus" ja yleisyydeksi on merkittävä "tuntematon":

Pemfigoidi

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 2 - Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Varoitukset ja varotoimet

X-valmisteen samanaikainen anto tiettyjen lääkkeiden, kaliumlisäravinteiden ja runsaasti kaliumia sisältävien ruokien kanssa voi johtaa vakavaan hyperkalemiaan (veren suurentuneeseen kaliumpitoisuuteen). Vakavan hyperkalemian oireita voivat olla esimerkiksi lihaskouristukset, epäsäännöllinen sydänrytmi, ripuli, pahoinvointi, heitehuimaus ja päänsärky.

Muut lääkevalmisteet ja X

- **trimetopriimi ja trimetopriimi-sulfametoksatsoli**

Kohta 4 - Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyys tuntematon

Pemfigoidi (sairaus, jossa ihoon kehittyy nestettä sisältäviä rakkuloita)

Liite III
Tämän päätöksen toteuttamisaikataulu

Päätöksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	Syyskuun 2015 CMDh:n kokous
Päätöksen liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	07.11.2015
Päätöksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	06.01.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'altizide, spironolactone, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Interaction entre l'altizide/spironolactone et le triméthoprime-sulfaméthoxazole

Sur la période couverte, un (1) article pertinent concernant l'interaction entre la spironolactone et le triméthoprime-sulfaméthoxazole a été publié. Cette interaction se produit principalement entre la spironolactone et le triméthoprime (composant du triméthoprime-sulfaméthoxazole) ; la spironolactone et le triméthoprime peuvent tous deux provoquer une hyperkaliémie. Le PRAC a considéré que l'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie et d'altizide/spironolactone pouvait entraîner une hyperkaliémie sévère. En outre, il faut également tenir compte du fait que cette interaction est déjà reprise sur certaines informations produit dans l'UE pour les produits contenant de la spironolactone seule.

Pemphigoïde bulleuse

Sur la période couverte, deux (2) cas ont été rapportés dans la littérature indiquant l'apparition possible d'une pemphigoïde bulleuse après l'administration de spironolactone, avec évolution favorable après l'arrêt de la spironolactone. En outre, une recherche cumulative sur EudraVigilance portant sur la spironolactone et le terme privilégié (TP) « pemphigoïde » a fait apparaître 30 cas, dont 9 présentaient une évolution favorable après l'arrêt. Une autre recherche cumulative sur la combinaison « spironolactone + altizide » et le TP « pemphigoïde » a fait apparaître 5 cas, dont 3 présentaient une évolution favorable après l'arrêt.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles concernant l'altizide/spironolactone, le PRAC a considéré que les modifications de l'information produit de médicaments contenant de l'altizide/spironolactone étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la recommandation de modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'altizide, spironolactone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la/les substance(s) active(s) altizide, spironolactone est favorable sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la/les autorisation(s) de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'altizide, spironolactone sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Amendements de l'information produit de médicaments autorisés en procédure nationale

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4 (les informations produit doivent contenir les informations minimales suivantes dans cette rubrique concernant cette interaction).

Une mise en garde doit être ajoutée :

L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie et l'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère.

- Rubrique 4.5 (les informations produit doivent contenir les informations minimales suivantes dans cette rubrique concernant cette interaction).

Une interaction doit être ajoutée :

Outre les autres médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et d'altizide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.

- Rubrique 4.8

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée dans le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », avec une « fréquence indéterminée » :

Pemphigoïde

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

- Rubrique 2 – Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Mises en gardes et précautions

L'administration concomitante de X avec certains médicaments, suppléments de potassium et aliments riches en potassium peut provoquer une hyperkaliémie sévère (augmentation du taux sanguin de potassium). Les symptômes d'une hyperkaliémie sévère peuvent inclure : crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier, diarrhée, nausées, sensations vertigineuses ou maux de tête.

Autres médicaments et X

- **triméthoprime et triméthoprime-sulfaméthoxazole**

Rubrique 4 - Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée

Pemphigoïde (maladie se caractérisant par la présence d'ampoules remplies de liquide sur la peau)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Septembre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	7 novembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	6 janvier 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Altizid, Spironolacton wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Wechselwirkung zwischen Altizid/Spironolacton und Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Während des Berichtszeitraums wurde ein (1) relevanter Artikel zur Wechselwirkung zwischen Spironolacton und Trimethoprim-Sulfamethoxazol veröffentlicht. Diese Wechselwirkung besteht vor allem zwischen Spironolacton und Trimethoprim (Bestandteil von Trimethoprim-Sulfamethoxazol) und sowohl Spironolacton als auch Trimethoprim können Hyperkaliämie verursachen. Der PRAC war der Auffassung, dass die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hyperkaliämie auslösen können, zusammen mit Altizid/Spironolacton zu schwerer Hyperkaliämie führen kann. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass diese Wechselwirkung bereits in manchen EU-Produktinformationen für Produkte mit Spironolacton allein aufgeführt ist.

Bullöses Pemphigoid

Während des Berichtszeitraums erschienen zwei (2) Fallberichte in der Literatur, die auf das mögliche Auftreten eines bullösen Pemphigoids nach Verabreichung von Spironolacton, mit positiver Dechallenge-Reaktion nach Absetzen von Spironolacton, hinwiesen. Zudem fand eine kumulative Eudravigilance-Suche nach Spironolacton und dem Preferred Term (PT) Pemphigoid 30 Fälle, davon 9 Fälle mit positiver Dechallenge-Reaktion, und eine weitere kumulative Suche mit der Kombination „spironolactone+altizide“ und dem PT Pemphigoid fand 5 Fälle, davon 3 Fälle mit positiver Dechallenge-Reaktion.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Altizid/Spironolacton enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Altizid, Spironolacton der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Altizid, Spironolacton enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Altizid, Spironolacton enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen

- Abschnitt 4.4 (Arzneimittel sollten in diesem Abschnitt die folgenden Mindestangaben zu dieser Wechselwirkung enthalten).

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hyperkaliämie auslösen können, zusammen mit Altizid/Spironolacton kann zu schwerer Hyperkaliämie führen.

- Abschnitt 4.5 (Arzneimittel sollten in diesem Abschnitt die folgenden Mindestangaben zu dieser Wechselwirkung enthalten).

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hyperkaliämie auslösen, kann auch die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Altizid/Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Pemphigoid

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

- Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die gleichzeitige Anwendung von X mit bestimmten Arzneimitteln, Kaliumpräparaten und kaliumreichen Lebensmitteln kann zu einer schweren Hyperkaliämie (erhöhter Kaliumspiegel im Blut) führen. Bei einer schweren Hyperkaliämie kann es unter anderem zu folgenden Beschwerden kommen: Muskelkrämpfe, unregelmäßiger Herzschlag, Diarrhoe, Übelkeit, Schwindelgefühl oder Kopfschmerzen.

Anwendung von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

- **Trimethoprim und Trimethoprim-Sulfamethoxazol**

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt

Pemphigoid (Krankheit mit flüssigkeitsgefüllten Blasen auf der Haut)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	7. November 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. Januar 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την αλτιζίδη, σπιρονολακτόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αλληλεπίδραση μεταξύ της αλτιζίδης/σπιρονολακτόνης και της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, δημοσιεύτηκε ένα (1) σχετικό άρθρο που αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ της σπιρονολακτόνης και της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης. Η αλληλεπίδραση αυτή παρατηρείται κυρίως μεταξύ της σπιρονολακτόνης και της τριμεθοπρίμης (συστατικού της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης), ενώ τόσο η σπιρονολακτόνη όσο και η τριμεθοπρίμη ενδέχεται να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία. Η PRAC έκρινε ότι η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία με αλτιζίδη/σπιρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί επίσης υπόψη ότι η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση αναγράφεται ήδη σε ορισμένες επισημάνσεις της ΕΕ, σε προϊόντα που περιέχουν μόνο σπιρονολακτόνη.

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία δύο (2) μελέτες περιστατικών που υποδεικνύουν την πιθανότητα εμφάνισης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μετά από τη χορήγηση σπιρονολακτόνης, με θετική υποχώρηση της πρόκλησης μετά από την προσωρινή διακοπή της σπιρονολακτόνης. Επιπλέον, μία αθροιστική αναζήτηση της Eudravigilance για τη σπιρονολακτόνη και τον προτιμώμενο όρο Πεμφιγοειδές αποκάλυψε την ύπαρξη 30 περιστατικών, εκ των οποίων τα 9 αφορούσαν σε θετική υποχώρηση της πρόκλησης. Μία άλλη αθροιστική αναζήτηση για το συνδυασμό «σπιρονολακτόνη+αλτιζίδη» και τον προτιμώμενο όρο Πεμφιγοειδές εμφάνισε 5 περιστατικά, εκ των οποίων τα 3 αφορούσαν σε θετική υποχώρηση της πρόκλησης.

Επομένως, όπως προκύπτει από τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αλτιζίδη/σπιρονολακτόνη, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλτιζίδη/σπιρονολακτόνη ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αλτιζίδη, σπιρονολακτόνη, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) αλτιζίδη, σπιρονολακτόνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλτιζίδη, σπιρονολακτόνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4 (τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ελάχιστες πληροφορίες σε αυτήν την παράγραφο σχετικά με τη συγκεκριμένη αλληλεπίδραση).

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία σε συνδυασμό με αλιζιδη/σπιρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία.

- Παράγραφος 4.5 (τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ελάχιστες πληροφορίες σε αυτήν την παράγραφο σχετικά με τη συγκεκριμένη αλληλεπίδραση).

Θα πρέπει να προστεθεί μια αλληλεπίδραση ως εξής:

Επιπλέον των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, η συγχορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (κοτριμοξαζόλης) και αλιζιδης/σπιρονολακτόνης μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία.

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» με συχνότητα «άγνωστη»:

Πεμφιγοειδές

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η συγχορήγηση του Χ με ορισμένα φάρμακα, συμπληρώματα καλίου και τροφές πλούσιες σε κάλιο μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία (αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα). Τα συμπτώματα της σοβαρής υπερκαλιαιμίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν μυϊκές κράμπες, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, διάρροια, ναυτία, ζάλη ή πονοκέφαλο.

Άλλα φάρμακα και Χ

- **τριμεθοπρίμη και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη**

Παράγραφος 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άγνωστη συχνότητα

Πεμφιγοειδές (πάθηση που εκδηλώνεται με την εμφάνιση φυσαλίδων με υγρό πάνω στο δέρμα)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	7 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

Dodatak I

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za altizid, spironolakton, znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcija između altizid/spironolaktona i trimetoprim-sulfametoksazola

Tijekom izvještajnog razdoblja objavljen je jedan (1) relevantni članak koji se odnosi na interakciju između spironolaktona i trimetoprim-sulfametoksazola. Ta interakcija primarno je između spironolaktona i trimetoprima (sastojak trimetoprim-sulfametoksazola), a spironolakton, kao i trimetoprim mogu izazvati hiperkalemiju. PRAC je smatrao da istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju s altizid/spironolaktonom može uzrokovati tešku hiperkalemiju. Pored toga, potrebno je uzeti u obzir da je ta interakcija već navedena u nekim informacijama o lijeku u EU za lijekove koji sadrže samo spironolakton.

Bulozni pemfigoid

Tijekom izvještajnog razdoblja u literaturi su prijavljena dva (2) slučaja koji ukazuju na moguću pojavu buloznog pemfigoida nakon primjene spironolaktona, s povlačenjem nuspojave nakon prekida primjene spironolaktona (pozitivan *dechallenge*). Nadalje, kumulativnim pretraživanjem baze Eudravigilance za spironolakton i PT (engl. *Preferred Term*) pemfigoid otkriveno je 30 slučajeva, od kojih je 9 slučajeva imalo pozitivan *dechallenge*, a drugo kumulativno pretraživanje za kombinaciju „spironolakton+altizid“ i PT pemfigoid rezultiralo je s 5 slučajeva, od kojih su 3 slučaja imala pozitivan *dechallenge*.

Stoga, uzimajući u obzir dostupne podatke koji se odnose na altizid/spironolakton, PRAC je smatrao da su opravdane izmjene u informacijama o lijekovima koji sadrže altizid/spironolakton.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za altizid, spironolakton CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari altizid, spironolakton povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže altizid, spironolakton.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4 (lijekovi trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije u dijelu koji se odnosi na ovu interakciju).

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju s altizid/spironolaktonom može rezultirati teškom hiperkalemijom.

- Dio 4.5 (lijekovi trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije u dijelu koji se odnosi na ovu interakciju).

Potrebno je dodati sljedeću interakciju:

Pored drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju, istodobna primjena trimetoprim-sulfametoksazola (kotrimoksazol) s altizid/spironolaktonom može rezultirati klinički značajnom hiperkalemijom.

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod klasifikaciju organskih sustava „Poremećaji kože i potkožnog tkiva” s učestalošću „nepoznato”:

Pemfigoid

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

- Dio 2 – Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza

Istodobna primjena lijeka X s određenim lijekovima, dodacima kalija i hranom bogatom kalijem može dovesti do teške hiperkalemije (povišena razina kalija u krvi). Simptomi teške hiperkalemije mogu uključivati grčeve u mišićima, nepravilan srčani ritam, proljev, mučninu, omaglicu ili glavobolju.

Drugi lijekovi i X

- **trimetoprim i trimetoprim-sulfametoksazol**

Dio 4 – Moguće nuspojave

Nepoznata učestalost

Pemfigoid (pojava mjehura na koži ispunjenih tekućinom)

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2015
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. studenog 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	6. siječnja 2016.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek a módosításának az indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az altizidra, spironolaktonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az altizid/spironolakton és a trimetoprim-szulfametoxazol közötti kölcsönhatás

A jelentéstételi időszak alatt egy (1) releváns cikk jelent meg a spironolakton és a trimetoprim-szulfametoxazol közötti kölcsönhatással kapcsolatban. Ez a kölcsönhatás elsősorban a spironolakton és a trimetoprim (a trimetoprim-szulfametoxazol egyik összetevője) között lép fel, és mind a spironolakton, mind a trimetoprim okozhat hyperkalaemiát. A Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottság (PRAC) úgy értékelte, hogy ismert hyperkalaemiát okozó gyógyszerek és az altizid/spironolakton egyidejű alkalmazása súlyos hyperkalaemiát okozhat. Továbbá azt is figyelembe kell venni, hogy ezt a kölcsönhatást már leírták néhány, csupán spironolaktont tartalmazó termék EU-s kísérőiratában.

Bullosus pemphigoid

A jelentéstételi időszak alatt két (2) szakirodalmi esettanulmányt jelentettek, amelyekben a spironolakton beadását követő bullosus pemphigoid valószínű megjelenését jelezték, és a spironolakton elhagyása után pozitív volt a megvonási (dechallenge) teszt. Továbbá a spironolaktonra és a „pemphigoid” preferált megnevezésre irányuló összesített Eudravigilance-keresés 30 esetet tárt fel, amelyek közül 9 esetben volt pozitív a megvonási teszt, és egy másik összesített keresés, amely a „spironolakton+altizid” és „pemphigoid” preferált megnevezés kombinációra irányult, 5 esetet adott eredményül, amelyek közül 3 esetben volt pozitív a megvonási teszt.

Ennek alapján, az altizidra/spironolaktonra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok ismeretében a Farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság (PRAC) úgy ítéli meg, hogy az altizidot/spironolaktont tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosításának az indoklása

Az altizidra, spironolaktonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az altizid, spironolakton hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, altizidot, spironolaktont tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

- 4.4 pont (a gyógyszerek alkalmazási előírásának e pontjában szerepeltetni kell az alábbi minimális információkat erre a kölcsönhatásra vonatkozóan).

Hozzá kell adni egy figyelmeztetést a következők szerint:

Ismerten hyperkalaemiát okozó gyógyszerek és az altizid/spironolakton egyidejű alkalmazása súlyos hyperkalaemiát okozhat.

- 4.5 pont (a gyógyszerek alkalmazási előírásának e pontjában szerepeltetni kell az alábbi minimális információkat erre a kölcsönhatásra vonatkozóan).

Hozzá kell adni egy kölcsönhatást a következők szerint:

Az ismerten hyperkalaemiát okozó más gyógyszereken túl a trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol) altiziddal/spironolaktonnal egyidejűleg történő alkalmazása klinikailag jelentős hyperkalaemiát okozhat.

- 4.8 pont

A következő nemkívánatos reakciót kell hozzáadni „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriához, „Nem ismert” gyakorisággal:

Pemphigoid

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

- 2. pont – Tudnivalók a(z) X szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) X és bizonyos gyógyszerek, káliumpótló készítmények és káliumban gazdag ételek együttes alkalmazása súlyos hiperkalaemiát okozhat (megemelkedik a vér káliumszintje). A súlyos hiperkalaemia tünetei közé tartozhatnak a következők: izomgörcsök, szabálytalan szívverés, hasmenés, hányinger, szédülés vagy fejfájás.

Egyéb gyógyszerek és a(z) X

- **trimetoprim és trimetoprim-szulfametoxazol**

4. pont – Lehetséges mellékhatások

Nem ismert gyakoriság

Pemfigoid (a bőrön folyadékkal telt hólyagok megjelenésével járó állapot)

III. melléklet
Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. szeptemberi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. november 7.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 6.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir altizíð, spírónólaktón eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Milliverkun á milli altizíð/spírónólaktóns og trímétóprím-súlfametoxazóls

Á tilkynningatímabilinu var ein (1) viðkomandi grein birt sem tengdist milliverkuninni á milli spírónólaktóns og trímétóprím-súlfametoxazóls. Þessi milliverkun er fyrst og fremst á milli spírónólaktóns og trímétóprím (efnisþátta trímétóprím-súlfametoxazóls) og bæði spírónólaktón og trímétóprím geta valdið blóðkalíumhækkun. PRAC taldi að samhliðanotkun lyfja sem vitað er að valda blóðkalíumhækkun með altizíð/spírónólaktóni geti leitt til alvarlegrar blóðkalíumhækkunar. Auk þess skal taka tillit til þess að þessi milliverkun er þegar skráð í sumum ESB-merkingum fyrir lyf sem innihalda eingöngu spírónólaktón.

Blöðrusóttarlíki (bullous pemphigoid)

Á tilkynningatímabilinu var tilkynnt um (2) tilvik í heimildum sem gáfu til kynna hugsanlegt tilvik blöðrusóttarlíkis eftir gjöf á spírónólaktóni, sem gekk til baka (positive dechallenge) eftir að gjöf spírónólaktóns var hætt. Ennfremur leiddi uppsöfnuð leit í Eudravigilance að spírónólaktóni og valheitinu (PT) húðupphlaup (pemphigoid) í ljós 30 tilvik, þar af 9 tilvik sem gengu til baka eftir að gjöf lyfsins var hætt og önnur uppsöfnuð leit að samsetningunni „spírónólaktón + altizíð“ og valheitinu húðupphlaup leiddi í ljós 5 tilvik, þar af 3 tilvik sem gengu til baka eftir að gjöf lyfsins var hætt.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um altizíð/spírónólaktón telur PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda altizíð/spírónólaktón séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir altizíð, spírónólaktón telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin altizíð, spírónólaktón, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda altizíð, spírónólaktón og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4 (í þessum kafla skulu koma fram eftirfarandi lágmarksupplýsingar varðandi þessa milliverkun).

Viðvörðun skal bætt við sem hér segir:

Samhliðanotkun lyfja sem vitað er að valda blóðkalíumhækkun með altizíði/spírónólaktóni getur leitt til alvarlegrar blóðkalíumhækkunar.

- Kafli 4.5 (í þessum kafla skulu koma fram eftirfarandi lágmarksupplýsingar varðandi þessa milliverkun).

Milliverkun skal bæta við sem hér segir:

Til viðbótar við önnur lyf sem vitað er að valda blóðkalíumhækkun getur samhliðanotkun trímétópríms/súlfametoxazóls (co-trímoxazóls) með altizíði/spírónólaktóni valdið klínískt marktækri blóðkalíumhækkun.

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffærakerfinu „Húð og undirhúð“ með tíðnina „ekki þekkt“:

Húðupphlaup (pemphigoid)

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils

- Kafli 2 – Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Samhliðagjöf X með ákveðnum lyfjum, kalíumuppbót og fæðu sem er rík af kalíum getur leitt til alvarlegrar blóðkalíumhækkunar (aukið magn af kalíum í blóði). Einkenni alvarlegrar blóðkalíumhækkunar geta verið vöðvakrampar, óreglulegur hjartsláttur, niðurgangur, ógleði, svimi eða höfuðverkur.

Notkun annarra lyfja samhliða X

- **trímétóprím og trímétóprím-súlfametoxazól**

Kafli 4 - Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt

Húðupphlaup (ástand sem lýsir sé með vökvafylltum blöðrum á húð)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur september 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	7. nóvember 2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	6. janúar 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della Valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per altizide, spironolattone le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Interazione tra altizide/spironolattone e trimetoprim-sulfametoxazolo

Durante il periodo di riferimento, è stato pubblicato un (1) importante articolo sull'interazione tra spironolattone e trimetoprim-sulfametoxazolo. Tale interazione si verifica principalmente tra spironolattone e trimetoprim (componente del trimetoprim-sulfametoxazolo) ed entrambi, sia spironolattone, sia trimetoprim, possono causare iperkaliemia. Il PRAC ha concluso che l'uso concomitante di medicinali noti per causare iperkaliemia in associazione con altizide/spironolattone può provocare una severa iperkaliemia. Inoltre, si deve tenere in considerazione che tale interazione è stata già descritta in alcune etichette all'interno dell'UE per medicinali contenenti il solo spironolattone.

Pemfigoide bolloso

Durante il periodo di riferimento, sono stati pubblicati in letteratura due (2) casi clinici (case reports) che indicavano la possibile comparsa di un'eruzione pemfigoide bollosa in seguito alla somministrazione di spironolattone con riduzione dell'eruzione dopo la sospensione dello stesso (dechallenge positivo). Inoltre, una ricerca cumulativa in Eudravigilance per spironolattone e il Preferred Term (PT) "pemfigoide" ha evidenziato 30 casi, dei quali 9 con dechallenge positivo e un'altra ricerca cumulativa per la combinazione "spironolattone+altizide" e PT "pemfigoide" ha evidenziato 5 casi, dei quali 3 con dechallenge positivo. Pertanto, considerando i dati disponibili relativi ad altizide/spironolattone, il PRAC ha concluso che le modifiche alle informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti altizide/spironolattone sono giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su altizide, spironolattone, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente(i) il principio attivo/i principi attivi altizide, spironolattone sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ha concluso che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali, oggetto di questa valutazione del singolo PSUR, devono essere modificate. Il CMDh raccomanda che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio relative ad ulteriori medicinali contenenti altizide, spironolattone, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE, siano modificate di conseguenza

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.4 (i prodotti medicinali devono contenere, in questo paragrafo, le seguenti informazioni minime relative alla presente interazione).

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

L'uso concomitante di prodotti medicinali noti per causare iperkaliemia in associazione con altizide/spironolattone può provocare una severa iperkaliemia.

- Paragrafo 4.5 (i prodotti medicinali devono contenere, in questo paragrafo, le seguenti informazioni minime relative alla presente interazione).

Deve essere aggiunta la seguente interazione:

In aggiunta ad altri medicinali noti per causare iperkaliemia, l'uso concomitante di trimetoprim-sulfametoxazolo (co-trimoxazolo) con altizide/spironolattone può provocare un'iperkaliemia clinicamente rilevante.

- Paragrafo 4.8

Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa nella SOC (Classificazione per Sistemi e Organi) "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza "non nota":

Pemfigoide

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

- Paragrafo 2 – Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni

La somministrazione concomitante di X con alcuni medicinali, integratori di potassio e cibi ricchi di potassio può provocare una severa iperkaliemia (livelli di potassio nel sangue aumentati). I sintomi di una severa iperkaliemia possono includere crampi muscolari, ritmo cardiaco irregolare, diarrea, nausea, capogiri o mal di testa.

Altri medicinali e X

- **trimetoprim e trimetoprim-sulfametoxazolo**

Paragrafo 4 – Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota

Pemfigoide (condizione che si presenta con vesciche piene di liquido sulla pelle)

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 novembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 gennaio 2016

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 altizīdu, spironolaktonu, periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Mijiedarbība starp altizīdu/spironolaktonu un trimetoprimu-sulfametoksazolu

Pārskata periodā tika publicēts viens (1) raksts par mijiedarbību starp spironolaktonu un trimetoprimu-sulfametoksazolu. Galvenokārt mijiedarbojas spironolaktone un trimetoprima (trimetoprima-sulfametoksazola komponents), un gan spironolaktone, gan trimetoprima var izraisīt hiperkaliēmiju. *PRAC* uzskatīja, ka altizīda/spironolaktone vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas izraisa hiperkaliēmiju, var izraisīt smagu hiperkaliēmiju. Turklāt jāņem vērā, ka informācija par mijiedarbību ir jau iekļauta dažādu ES reģistrētu produktu, kas satur tikai spironolaktone, informācijā.

Bulozais pemfigoīds

Pārskata periodā saņemti divi (2) ziņojumi, kas norāda uz iespējamu bulozā pemfigoīda attīstīšanos pēc spironolaktone lietošanas un pozitīvu iznākumu pēc spironolaktone lietošanas pārtraukšanas. Turklāt spironolaktone un pemfigoīda kumulatīvā meklēšana *EudraVigilance* sistēmā uzrādīja 30 gadījumus, no kuriem deviņos gadījumos iznākums bija pozitīvs, savukārt "spironolaktone + altizīda" un pemfigoīda kumulatīvās meklēšanas rezultāti uzrādīja piecus gadījumus, no kuriem trīs gadījumos bija pozitīvs iznākums.

Līdz ar to, ņemot vērā pieejamos datus par altizīdu/spironolaktone, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas zāļu, kas satur altizīdu/spironolaktone, informācijā ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par altizīdu, spironolaktone, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) altizīdu, spironolaktone, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur altizīdu, spironolaktone, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos

- 4.4. apakšpunkts (šajā apakšpunktā zālēm jāsaturs tālāk norādītā minimālā informācija par šo mijiedarbību)

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Lietojoat altizīdu/spironolaktonu vienlaicīgi ar zālēm, kas izraisa hiperkaliēmiju, var rasties smaga hiperkaliēmija.

- 4.5. apakšpunkts (šajā apakšpunktā zālēm jāsaturs tālāk norādītā minimālā informācija par šo mijiedarbību)

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Papildus citām zālēm, kas izraisa hiperkaliēmiju, trimetoprīma/sulfametoksazola (kotrimoksazols) vienlaicīga lietošana ar altizīdu/spironolaktonu var izraisīt klīniski nozīmīgu hiperkaliēmiju.

- 4.8. apakšpunkts

Pie orgānu sistēmas klases "Ādas un zemādas audu bojājumi" jāpievieno tālāk norādītā nevēlamā blakusparādība un jānorāda biežums "nav zināms":

Pemfigoīds

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos

- 2. punkts "Kas Jums jāzina pirms X lietošanas"

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

X vienlaicīga lietošana ar dažām zālēm, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem un pārtikas produktiem, kas satur kāliju, var izraisīt smagu hiperkaliēmiju (paaugstināts kālija līmenis asinīs). Smagas hiperkaliēmijas simptomi var ietvert muskuļu krampjus, neregulāru sirds ritmu, caureju, sliktu dūšu, reiboni vai galvassāpes.

"Citas zāles un X"

- **trimetoprīms un trimetoprīms-sulfametoksazols**

4. punkts "Iespējamās blakusparādības"

Biežums nav zināms

Pemfigoīds (izpaužas kā ar šķidrumu pildīti pūslīši uz ādas)

III pielikums

Šis nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada septembris, <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 7. novembris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 6. janvāris

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto altizido, spironolaktono, periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Altizido / spironolaktono ir trimetoprimo-sulfametoksazolo sąveika

Per ataskaitinį laikotarpį paskelbtas vienas (1) aktualus straipsnis apie spironolaktono ir trimetoprimo-sulfametoksazolo sąveiką. Iš esmės tai spironolaktono ir trimetoprimo (trimetoprimo-sulfametoksazolo sudedamosios dalies) sąveika, nes tiek spironolaktonas, tiek trimetoprimas gali sukelti hiperkalemiją. *PRAC* nusprendė, kad kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie, kaip žinoma, sukelia hiperkalemiją, ir altizidą / spironolaktoną, gali susidaryti sunki hiperkalemija. Be to, taip pat būtina atsižvelgti į faktą, kad ši sąveika jau nurodyta kai kuriose vien spironolaktono preparatų ES etiketėse.

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Per ataskaitinį laikotarpį pranešta apie du (2) literatūroje paskelbtus pranešimus apie nepageidaujamą reakciją, kurie rodo, kad buliozinį pemfigoidą galėjo sukelti vartotas spironolaktonas ir nepageidaujama reakcija išnyko nustojus vartoti spironolaktoną. Be to, suminė spironolaktono ir pageidaujamo termino (angl. *Preferred Term*, PT) „pemfigoidas“ paieška „Eudravigilance“ duomenų bazėje pateikė 30 atvejų, iš jų 9 atvejais nutraukus vaistinio preparato vartojimą nepageidaujama reakcija išnyko. Kita suminė paieška, kurios metu ieškota spironolaktono + altizido derinio bei PT „pemfigoidas“, pateikė 5 atvejus, 3 iš jų nutraukus vaistinio preparato vartojimą nepageidaujama reakcija išnyko.

Todėl, atsižvelgdama į turimus duomenis apie altizidą / spironolaktoną, *PRAC* nusprendė, kad reikalingas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra altizido / spironolaktono, informacinių dokumentų pakeitimas.

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 altizido, spironolaktono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) altizido, spironolaktono, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti 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 altizido, spironolaktono, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.4 skyrius (į šį vaistinių preparatų informacinių dokumentų skyrių reikia įtraukti toliau nurodytą minimalią informaciją apie šią sąveiką).

Reikia įtraukti toliau pateiktą įspėjimą.

Su altizidu / spironolaktonu kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie, kaip žinoma, sukelia hiperkalemiją, galima sunki hiperkalemija.

- 4.5 skyrius (į šį vaistinių preparatų informacinių dokumentų skyrių reikia įtraukti toliau nurodytą minimalią informaciją apie šią sąveiką).

Reikia įtraukti toliau pateiktą tekstą apie sąveiką.

Be kitų vaistinių preparatų, kurie, kaip žinoma, sukelia hiperkalemiją, trimetoprino / sulfametoksazolio (*Co-trimoxazole*) vartojimas kartu su altizidu / spironolaktonu, gali sukelti kliniškai reikšmingą hiperkalemiją.

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta prie organų sistemų klasės (OSK) „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, nurodant „dažnis nežinomas“.

Pemfigoidas

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

- 2 skyrius – Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

X vartojimas su tam tikrais vaistais, kalio papildais ir maistu, kuriame gausu kalio, gali sukelti sunkią hiperkalemiją (padidėjusią kalio koncentraciją kraujyje). Sunkios hiperkalemijos simptomai gali būti raumenų spazmai, nereguliarus širdies plakimas, viduriavimas, pykinimas, svaigulys arba galvos skausmas.

Kiti vaistai ir X

- **trimetoprimas ir trimetoprimas-sulfametoksazolas**

4 skyrius – Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas

Pemfigoidas (liga, dėl kurios ant odos iškyla skysčio pripildytų pūslių).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. lapkričio 07 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. sausio 06 d.

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal altizide, spironolactone, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġejjin:

Interazzjoni bejn altizide/spironolactone u trimethoprim-sulfamethoxazole

Matul il-perjodu ta' rappurtaġġ, artiklu wieħed (1) rilevanti relatat mal-interazzjoni bejn spironolactone u trimethoprim-sulfamethoxazole ġie ppubblikat. Din l-interazzjoni hi primarjament bejn spironolactone u trimethoprim (komponent ta' trimethoprim-sulfamethoxazole), u kemm spironolactone kif ukoll trimethoprim jistgħu jikkawżaw iperkalemija. Il-PRAC ikkunsidra li l-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw iperkalemija ma' altizide/spironolactone jista' jirriżulta f'iperkalemija severa. Barra minn hekk, wieħed għandu jikkunsidra wkoll li din l-interazzjoni diġà hi elenkata f'xi tikketti tal-UE għal prodotti bi spironolactone waħdu.

Pemphigoid bl-inafet

Matul il-perjodu ta' rappurtaġġ, ġew irrappurtati żewġ (2) rapporti ta' każijiet fil-letteratura li jindikaw l-okkorrenza possibbli ta' pemphigoid bl-inafet wara l-għoti ta' spironolactone, b'irtirar pożittiv wara t-twaqqif ta' spironolactone. Ukoll, tfittxija kumulattiva fuq Eudravigilance għal spironolactone u t-Terminu Preferut (PT) Pemphigoid żvelat 30 każ, li minnhom 9 każijiet kellhom irtirar pożittiv, u tfittxija kumulattiva oħra għall-kombinazzjoni "spironolactone+altizide" u PT Pemphigoid irriżultat f'5 każijiet, li minnhom 3 każijiet kellhom irtirar pożittiv.

Għalhekk, fid-dawl tad-data disponibbli dwar altizide/spironolactone, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodotti mediċinali li fihom altizide/spironolactone kienu ġġustifikati.

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

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal altizide, spironolactone is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) altizide, spironolactone huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom altizide, spironolactone huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

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

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4 (prodotti mediċinali għandu jkun fihom l-informazzjoni minima li ġejja f'din is-sezzjoni dwar din l-interazzjoni).

It-twissija għandha tkun miżjudakif ġej:

L-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw iperkalemija ma' altizide/spironolactone jista' jirriżulta f'iperkalemija severa.

- Sezzjoni 4.5 (prodotti mediċinali għandu jkun fihom l-informazzjoni minima li ġejja f'din is-sezzjoni dwar din l-interazzjoni).

L-interazzjoni għandha tkun miżjuda kif ġej:

B'żieda ma' prodotti mediċinali oħrajn magħrufa li jikkawżaw iperkalemija, l-użu fl-istess ħin ta' trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) ma' altizide/spironolacton jista' jirriżulta f'iperkalemija klinikament rilevanti.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tkun miżjuda taħt l-SOC "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda" bi frekwenza " ":

Pemphigoid

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2 - X'għandek tkun taf qabel ma tieġu X

Twissijiet u prekawzjonijiet

L-għoti fl-istess ħin ta' X ma' ċerti mediċini, supplimenti ta' potassju u ikel li jkun fih ħafna potassju jista' jwassal għal iperkalemija severa (żieda fil-livell ta' potassju fid-demm). Is-sintomi ta' iperkalemija severa jistgħu jinkludu bugħawwieġ, ritmu irregolari tal-qalb, dijarea, dardir, sturdament jew uġiqħ ta' ras.

Mediċini oħra u X

- **trimethoprim u trimethoprim-sulfamethoxazole**

Sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza mhux magħrufa

Pemphigoid (kundizzjoni li tidher bħala nfafet mimlijin bil-fluwidu fuq il-ġilda)

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Settembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	7 ta' Novembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Jannar 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for altizid, spironolakton er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Interaksjon mellom altizid/spironolakton og trimetoprim-sulfametoksazol

I rapporteringsperioden ble det publisert én (1) relevant artikkel om interaksjonen mellom spironolakton og trimetoprim-sulfametoksazol. Denne interaksjonen forekommer primært mellom spironolakton og trimetoprim (komponent av trimetoprim-sulfametoksazol), og både spironolakton og trimetoprim kan forårsake hyperkalemi. PRAC anså at samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi, med altizid/spironolakton, kan føre til alvorlig hyperkalemi. Det bør også tas hensyn til at denne interaksjonen allerede er oppført i EU i enkelte preparatomtaler for produkter som kun inneholder spironolakton.

Bulløs pemfigoid

I rapporteringsperioden ble det i litteraturen rapportert om to (2) tilfeller av mulig forekomst av bulløs pemfigoid etter administrasjon av spironolakton, med bedring etter seponering av spironolakton. Et samlesøk i Eudravigilance på spironolakton med pemfigoid som foretrukket betegnelse resulterte dessuten i 30 tilfeller, der 9 tilfeller hadde bedring etter seponering. Et annet samlesøk på kombinasjonen "spironolakton+altizid" og pemfigoid som foretrukket betegnelse resulterte i 5 tilfeller, der 3 tilfeller hadde bedring etter seponering.

Ut fra tilgjengelige data om altizid/spironolakton anså PRAC derfor at endringer i produktinformasjon til legemidler som inneholder altizid/spironolakton var påkrevet.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for altizid, spironolakton mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene altizid, spironolakton er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder altizid, spironolakton er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen

- Pkt. 4.4 (legemidler skal inneholde følgende minimumsinformasjon i dette avsnittet om denne interaksjonen).

Følgende advarsel skal legges til:

Samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi med altizid/spironolakton kan føre til alvorlig hyperkalemi.

- Pkt. 4.5 (legemidler skal inneholde følgende minimumsinformasjon i dette avsnittet om denne interaksjonen).

Følgende interaksjon skal legges til:

I tillegg til andre legemidler som er kjent for å forårsake hyperkalemi, kan samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimetoksazol) med altizid/spironolakton føre til klinisk relevant hyperkalemi.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under "Hud- og underhudssykdommer" med frekvens ukjent:

Pemfigoid

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget

- Pkt. 2 - Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forholdsregler

Samtidig administrering av X med visse legemidler, kaliumtilskudd og kaliumrik mat kan føre til alvorlig hyperkalemi (økt kaliumnivå i blodet). Symptomene på alvorlig hyperkalemi kan omfatte muskelkramper, uregelmessig hjerterytme, diaré, kvalme, svimmelhet eller hodepine.

Andre legemidler og X

- **trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol**

Pkt. 4 - Mulige bivirkninger

Ukjent frekvens

Pemfigoid (tilstand med væskefylte blemmer på huden)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	7. november 2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	6. januar 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla altyzydu i spironolaktonu, wnioski naukowe są następujące:

Interakcja między altyzydem ze spironolaktonem a trimetoprimem z sulfametoksazolem

W okresie raportowania opublikowany został jeden (1) istotny artykuł dotyczący interakcji między spironolaktonem a trimetoprimem z sulfametoksazolem. Interakcja zachodzi głównie między spironolaktonem a trimetoprimem (składnikiem trimetoprimu z sulfametoksazolem) i zarówno spironolakton, jak i trimetoprim mogą powodować hiperkaliemię. Komitet PRAC uznał, że równoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, z altyzydem ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii. Ponadto należy również wziąć pod uwagę, że ta interakcja została już wymieniona w kilku drukach informacyjnych produktów zawierających sam spironolakton zarejestrowanych w UE.

Pemfigoid pęcherzowy

W okresie raportowania zgłoszono dwa (2) opisane w literaturze przypadki wskazujące na możliwe wystąpienie pemfigoidu pęcherzowego po podaniu spironolaktonu, z samoistnym ustąpieniem po odstawieniu spironolaktonu (ang. positive dechallenge). Ponadto podczas wyszukiwania w bazie danych Eudravigilance jednocześnie terminu spironolakton i pemfigoid znaleziono 30 przypadków, przy czym w 9 z nich objawy ustąpiły samoistnie po odstawieniu, a podczas wyszukiwania kombinacji „spironolakton+altyzyd” i pemfigoid znaleziono 5 przypadków i w 3 z nich objawy ustąpiły samoistnie po odstawieniu.

Dlatego, uwzględniając dostępne dane dotyczące altyzydu ze spironolaktonem, komitet PRAC uznał, że uzasadnione są zmiany druków informacyjnych produktów medycznych zawierających altyzyd ze spironolaktonem.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących altyzydu ze spironolaktonem CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną altyzyd ze spironolaktonem jest korzystny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające altyzyd ze spironolaktonem są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4 (produkty lecznicze powinny zawierać w tym punkcie co najmniej poniższą informację na temat tej interakcji).

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, równocześnie z altyzydem ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii.

- Punkt 4.5 (produkty lecznicze powinny zawierać w tym punkcie co najmniej poniższą informację na temat tej interakcji).

Należy dodać następującą informację na temat interakcji:

Oprócz innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, trimetoprim z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) stosowany równocześnie z altyzydem ze spironolaktonem może powodować istotną klinicznie hiperkaliemię.

- Punkt 4.8

Pod klasyfikacją układów i narządów „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” należy dodać następujące działanie niepożądane o „częstości nieznaney”:

Pemfigoid

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

- Punkt 2 — Informacje ważne przed przyjęciem leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie leku X razem z określonymi lekami, suplementami potasu lub produktami spożywczymi bogatymi w potas może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii (zwiększone stężenie potasu we krwi). Objawy ciężkiej hiperkaliemii mogą obejmować skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca, biegunkę, nudności, zawroty głowy lub ból głowy.

Lek X a inne leki

- **trimetoprim i trimetoprim z sulfametoksazolem**

Punkt 4 — Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznaną

Pemfigoid (choroba objawiająca się wystąpieniem na skórze pęcherzy wypełnionych płynem)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH we wrześniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	7 listopada 2015 r
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 stycznia 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a altizida, espironolactona, as conclusões científicas são as seguintes:

Interação entre a altizida/espironolactona e o trimetoprim-sulfametoxazol

Durante o período de notificações, foi publicado um (1) artigo relevante relacionado com a interação entre a espironolactona e o trimetoprim-sulfametoxazol. Esta interação ocorre sobretudo entre a espironolactona e o trimetoprim (componente do trimetoprim-sulfametoxazol) e tanto a espironolactona como o trimetoprim podem causar hipercaliemia. O PRAC considerou que a utilização concomitante de medicamentos conhecidos por causarem hipercaliemia com altizida/espironolactona pode resultar em hipercaliemia grave. Deve igualmente ter-se em consideração que esta interação já está indicada nalgumas rotulagens da UE de produtos que apenas contêm espironolactona.

Penfigoide bolhoso

Durante o período de notificações, foram notificados dois (2) casos na literatura indicativos da possível ocorrência de penfigoide bolhoso na sequência da administração de espironolactona, com suspensão positiva após a retirada da espironolactona. Além disso, uma pesquisa cumulativa na Eudravigilance por «espironolactona» e pelo Termo Preferencial (PT) «Penfigoide» revelou 30 casos, dos quais 9 apresentaram suspensão positiva, e outra pesquisa cumulativa pela combinação «espironolactona+altizida» e pelo PT «Penfigoide» resultou em 5 casos, dos quais 3 apresentaram suspensão positiva.

Consequentemente, face aos dados disponíveis relativos à altizida/espironolactona, o PRAC considerou que se justificava fazer alterações na Informação do Medicamento de medicamentos contendo altizida/espironolactona.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à altizida, espironolactona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) altizida, espironolactona é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo altizida, espironolactona estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4 (os medicamentos devem conter a seguinte informação mínima nesta secção relativamente a esta interação).

Deve adicionar-se uma advertência, com a seguinte redação:

A utilização concomitante de medicamentos conhecidos por causarem hipercaliemia com altizida/espironolactona pode resultar em hipercaliemia grave.

- Secção 4.5 (os medicamentos devem conter a seguinte informação mínima nesta secção relativamente a esta interação).

Deve adicionar-se uma interação, com a seguinte redação:

Além de outros medicamentos conhecidos por causarem hipercaliemia, a utilização concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) com altizida/espironolactona pode resultar em hipercaliemia clinicamente relevante.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada à classe de sistema de órgãos "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" com uma frequência "desconhecida":

Penfigoide

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 2 - O que precisa de saber antes de tomar X

Advertências e precauções

A administração concomitante de X com determinados medicamentos, suplementos de potássio e alimentos ricos em potássio pode dar origem a hipercaliemia grave (nível de potássio no sangue aumentado). Os sintomas de hipercaliemia grave podem incluir câibras musculares, frequência cardíaca irregular, diarreia, náuseas, tonturas ou dor de cabeça.

Outros medicamentos e X

- **trimetoprim e trimetoprim-sulfametoxazol**

Secção 4 - Efeitos secundários possíveis

Frequência desconhecida

Penfigoide (afeção que apresenta bolhas na pele contendo líquido)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em setembro de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	7 de novembro de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de janeiro de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru altizidă, spironolactonă}, concluziile științifice sunt următoarele:

Interacțiunea dintre altizidă/spironolactonă și trimetoprim-sulfametoxazol

În perioada de raportare, s-a publicat un (1) articol relevant referitor la interacțiunea dintre spironolactonă și trimetoprim-sulfametoxazol. Interacțiunea vizează în principal spironolactona și trimetoprimul (componentă a trimetoprim-sulfametoxazolului). Atât spironolactona cât și trimetoprimul pot determina hiperkaliemie. PRAC a considerat că utilizarea medicamentelor cu un efect cunoscut hiperkaliemic concomitent cu altizida/spironolactona poate provoca hiperkaliemie severă. De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că această interacțiune este deja inclusă în prospectele UE ale unor medicamente care au în compoziție doar spironolactonă.

Pemfigoidul bulos

În perioada de raportare, au fost întocmite două (2) rapoarte de caz care au indicat posibilitatea apariției pemfigoidului bulos ca urmare a administrării spironolactonei, cu o evoluție favorabilă după întreruperea administrării spironolactonei. În plus, o căutare cumulativă în Eudravigilance având ca obiect spironolactona și pemfigoidul ca termen preferat (TP) a returnat 30 de cazuri, dintre care 9 cazuri au avut o evoluție favorabilă în urma întreruperii administrării, iar o altă căutare cumulativă cu combinația „spironolactone+altizide” și TP *Pemphigoid* (pemfigoid) a semnalat 5 cazuri, dintre care 3 cazuri au avut o evoluție favorabilă după întreruperea administrării.

Prin urmare, pe baza datelor disponibile cu privire la altizidă/spironolactonă, PRAC a considerat că se impun modificări în informațiile referitoare la medicamentele care conțin altizidă/spironolactonă.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru altizidă, spironolactonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active altizidă, spironolactonă este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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 altizidă, spironolactonă 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 produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4 (medicamentul trebuie să conțină următoarele informații minime referitoare la interacțiune la acest punct)

Se va adăuga următoarea avertizare:

Utilizarea medicamentelor cu un efect cunoscut hiperkaliemic concomitent cu altizida/spironolactona poate provoca hiperkaliemie severă.

- Punctul 4.5 (medicamentul trebuie să conțină următoarele informații minime referitoare la interacțiune la acest punct)

Se va adăuga următoarea interacțiune:

Suplimentar altor medicamente care induc hiperkaliemie, utilizarea trimetoprim/sulfametoxazolului (co-trimoxazol) concomitent cu altizida/spironolactona poate duce la hiperkaliemie relevantă din punct de vedere clinic.

- Punctul 4.8

Se va adăuga următoarea reacție adversă la secțiunea „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” cu mențiunea „cu frecvență necunoscută”:

Pemfigoid

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

- Punctul 2 - Ce trebuie să știți înainte să luați X

Atenționări și precauții

Administrarea concomitentă a X cu anumite medicamente, suplimente de potasiu și alimente bogate în potasiu poate duce la apariția hiperkaliemiei severe (valoare crescută a potasiului în sânge). Simptomele hiperkaliemiei severe poate include crampe musculare, bătăi neregulate ale inimii, diaree, greață, ameteli și dureri de cap.

X împreună cu alte medicamente

- **trimetoprim si trimetoprim-sulfametoxazol**

Punctul 4 - Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută

Pemfigoid (afecțiune care se manifestă prin apariția unor vezicule pe piele umplute cu lichid)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Septembrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	7 noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 ianuarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre altizid, spironolaktón sú vedecké závery nasledovné:

Interakcia medzi altizidom/spironolaktónom a trimetoprimom-sulfametoxazolom

Počas obdobia hlásenia bol publikovaný jeden (1) významný článok týkajúci sa interakcie medzi spironolaktónom a trimetoprimom-sulfametoxazolom. Ide predovšetkým o interakciu medzi spironolaktónom a trimetoprimom (zložka trimetoprimu-sulfametoxazolu), pričom spironolaktón aj trimetoprim, môžu spôsobiť hyperkaliémiu. PRAC je toho názoru, že súbežné používanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, s altizidom/spironolaktónom môže viesť k závažnej hyperkaliémii. Okrem toho treba vziať do úvahy, že táto interakcia je už uvedená v niektorých informáciách o liekoch s obsahom samotného spironolaktónu v EÚ.

Bulózny pemfigoid

Počas obdobia hlásenia boli hlásené dva (2) prípady publikované v literatúre, ktoré vykazovali možný výskyt bulózneho pemfigoidu po podaní spironolaktónu s pozitivitou po jeho vysadení. Okrem toho kumulatívne vyhľadávanie spironolaktónu a uprednostňovaného názvu (Preferred Term, PT) pemfigoid v databáze Eudravigilance odhalilo 30 prípadov, z ktorých 9 prípadov vykazovalo pozitivitu po vysadení, a ďalšie kumulatívne vyhľadávanie kombinácie „spironolaktón+altizid“ a uprednostňovaného názvu pemfigoid odhalilo 5 prípadov, z ktorých 3 prípady vykazovali pozitivitu po vysadení.

Preto vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa altizidu/spironolaktónu PRAC považuje zmeny v informáciách o liekoch s obsahom altizidu/spironolaktónu za opodstatnené.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre altizid, spironolaktón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) altizid, spironolaktón je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce altizid, spironolaktón, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 4.4 (v tejto časti majú lieky zahŕňať nasledovné minimálne informácie týkajúce sa tejto interakcie).

Má sa pridať nasledovné upozornenie:

Súbežné používanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, s altizidom/spironolaktómom môže viesť k závažnej hyperkaliémii.

- Časť 4.5 (v tejto časti majú lieky zahŕňať nasledovné minimálne informácie týkajúce sa tejto interakcie).

Má sa pridať nasledovná interakcia:

Okrem iných liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, súbežné používanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (kotrimoxazolu) s altizidom/spironolaktómom môže viesť ku klinicky významnej hyperkaliémii.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov (System Organ Class, SOC) „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ s frekvenciou „neznáme“ sa má pridať nasledovná nežiaduca reakcia:

Pemfigoid

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Upozornenia a opatrenia

Súbežné podávanie X s niektorými liekmi, doplnkami draslíka a potravinami bohatými na draslík môže viesť k závažnej hyperkaliémii (zvýšená hladina draslíka v krvi). Príznaky závažnej hyperkaliémie môžu zahŕňať svalové kŕče, nepravidelný srdcový rytmus, hnačku, nevoľnosť, závraty alebo bolesti hlavy.

Iné lieky a X

- **trimetoprim a trimetoprim-sulfametoxazol**

Časť 4 – Možné vedľajšie účinky

Frekvencia nie je známa

Pemfigoid (ochorenie, ktoré sa prejavuje kožnými pľuzgiermi naplnenými tekutinou)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh September 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. novembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. januára 2015

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet
z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za altizid, spironolakton, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Interakcije med altizidom/spironolaktonom in trimetoprim-sulfametoksazolom

V obdobju poročanja so objavili en (1) ustrezen članek o interakciji med spironolaktonom in trimetoprim-sulfametoksazolom. Ta interakcija poteka predvsem med spironolaktonom in trimetoprimom (komponento trimetoprim-sulfametoksazola), pri čemer lahko oba, spironolakton in trimetoprim, povzročita hiperkaliemijo. Odbor PRAC meni, da lahko sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da povzročajo hiperkaliemijo skupaj z altizidom/spironolaktonom, povzroči hudo hiperkaliemijo. Poleg tega je treba upoštevati tudi, da je ta interakcija že navedena v nekaterih informacijah o zdravilih za zdravila v EU, ki vsebujejo samo spironolakton.

Bulozni pemfigoid

V obdobju poročanja so objavili dva (2) klinična primera, ki kažeta na morebiten pojav buloznega pemfigoida po uporabi spironolaktone, kjer so poročali, da je po prenehanju uporabe spironolaktone neželeni učinek izzvenel. Poleg tega je kumulativna poizvedba za spironolakton in priporočeni izraz (PT) "Pemphigoid" v sistemu EudraVigilance dala 30 primerov, od katerih so v 9 primerih simptomi po prenehanju uporabe zdravila izzveneli, druga kumulativna poizvedba za kombinacijo "spironolactone+altizide" in PT "Pemphigoid" pa je dala 5 primerov, od katerih so v 3 primerih simptomi po prenehanju uporabe zdravila izzveneli.

Zato skladno z razpoložljivimi podatki za altizid/spironolakton odbor PRAC meni, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo altizid/spironolakton.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za altizid, spironolakton, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo učinkovino altizid, spironolakton, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo altizid, spironolakton, 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 za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila.

- Poglavlje 4.4 (zdravila morajo v tem poglavju vsebovati najmanj naslednje informacije o tej interakciji).

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da povzročajo hiperkaliemijo, skupaj z altizidom/spironolaktonom lahko povzroči hudo hiperkaliemijo.

- Poglavlje 4.5 (zdravila morajo v tem poglavju vsebovati najmanj naslednje informacije o tej interakciji).

Dodati je treba naslednjo interakcijo:

Poleg drugih zdravil, za katera je znano, da povzročajo hiperkaliemijo, lahko sočasna uporaba trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazola) z altizidom/spironolaktonom povzroči klinično pomembno hiperkaliemijo.

- Poglavlje 4.8

Pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" je treba pri pogostnosti "neznana" navesti naslednji neželeni učinek:

pemfigoid

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo.

- Poglavlje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba zdravila X z določenimi zdravili, nadomestki kalija in hrano, bogato s kalijem, lahko povzroči hudo hiperkaliemijo (zvišano raven kalija v krvi). Simptomi hude hiperkaliemije lahko vključujejo mišične krče, nereden srčni utrip, drisko, občutek siljenja na bruhanje, omotico ali glavobol.

Druga zdravila in zdravilo X

- **trimetoprim in trimetoprim-sulfametoksazol**

Poglavlje 4 – Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost

Pemfigoid (bolezen, ki jo spremljajo s tekočino napolnjeni mehurji na koži)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. januar 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para altizida, espironolactona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Interacción entre altizida/espironolactona y trimetoprim-sulfametoxazol

Durante el periodo de notificación se publicó un (1) artículo relevante en relación con la interacción entre espironolactona y trimetoprim-sulfametoxazol. Esta interacción se produce fundamentalmente entre espironolactona y trimetoprim (componente de trimetoprim-sulfametoxazol, y tanto espironolactona como trimetoprim pueden provocar hiperpotasemia. El PRAC consideró que el uso simultáneo de medicamentos que causan hiperpotasemia con altizida/espironolactona puede dar lugar a una hiperpotasemia grave. Además, también se debe tener en cuenta que dicha interacción ya figura en algunas Fichas Técnicas de la UE de medicamentos que contienen espironolactona sola.

Penfigoide bulloso

Durante el periodo de notificación se han publicado dos (2) casos clínicos en la literatura médica en los que se indica la posible aparición de penfigoide bulloso tras la administración de espironolactona, que mejoró tras la retirada de esta última. Además, una búsqueda acumulada en EudraVigilance de «espironolactona» y el término preferente (PT) «penfigoide» registró 30 casos, en 9 de los cuales se produjo una mejoría tras la retirada del fármaco; asimismo, otra búsqueda acumulada de la combinación «espironolactona+altizida» y el PT«penfigoide» dió un resultado de 5 casos, en 3 de los cuales se produjo una mejoría tras la retirada del fármaco.

Por tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles en relación con altizida/espironolactona, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen altizida/espironolactona están justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para altizida, espironolactona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) altizida, espironolactona es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen altizida, espironolactona y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4 (los medicamentos deben contener en esta sección la siguiente información mínima relativa a esta interacción).

Se debe añadir la siguiente advertencia:

El uso concomitante de medicamentos que causan hiperpotasemia con altizida/espironolactona puede provocar hiperpotasemia grave.

- Sección 4.5 (los medicamentos deben contener en esta sección la siguiente información mínima relativa a esta interacción).

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) con altizida/espironolactona puede provocar una hiperpotasemia clínicamente relevante.

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) «trastornos de la piel y del tejido subcutáneo» con «frecuencia no conocida»:

Penfigoide

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

- Sección 2 - Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Advertencias y precauciones

La administración concomitante de X con determinados medicamentos, complementos de potasio y alimentos ricos en potasio puede provocar hiperpotasemia grave (aumento de la concentración sanguínea de potasio). Los síntomas de una hiperpotasemia grave podrían incluir calambres musculares, ritmo cardíaco irregular, diarrea, náuseas, mareo o cefalea.

Uso de X con otros medicamentos

- **trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol**

Sección 4 – Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida

Penfigoide (enfermedad que se presenta con ampollas llenas de líquido en la piel)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en septiembre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	7 noviembre 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6 enero 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringar (PSUR) för altizid, spironolakton dras följande vetenskapliga slutsatser:

Interaktion mellan altizid/spironolakton och trimetoprim-sulfametoxazol

Under rapportperioden publicerades en (1) relevant artikel angående interaktionen mellan spironolakton och trimetoprim-sulfametoxazol. Denna interaktion sker främst mellan spironolakton och trimetoprim (en komponent i trimetoprim-sulfametoxazol), och både spironolakton och trimetoprim kan orsaka hyperkalemi. PRAC tog i beaktande att samtidig användning av läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi och altizid/spironolakton kan orsaka svår hyperkalemi. Dessutom bör hänsyn tas till att denna interaktion redan anges i viss EU-märkning för produkter med endast spironolakton.

Bullös pemfigoid

Under rapportperioden visade två (2) fallrapporter i litteraturen att bullös pemfigoid kan uppstå efter att spironolakton har administrerats, där positiv utsättning efter avbruten behandling med spironolakton har rapporterats. Dessutom visade en kumulativ sökning i Eudravigilance efter spironolakton ("spironolactone") och den rekommenderade termen (PT) pemfigoid ("pemphigoid") 30 fall, där 9 fall visade positiv utsättning, och en annan sammantagen sökning för kombinationen "spironolakton+altizid" ("spironolactone+altizide") och den rekommenderade termen pemfigoid ("pemphigoid") gav 5 fall, där 3 fall visade positiv utsättning.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter beträffande altizid/spironolakton ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller altizid/spironolakton var berättigade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för altizid, spironolakton anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) altizid, spironolakton är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller altizid, spironolakton för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén

- Avsnitt 4.4 (läkemedel ska minst innehålla följande information i det här avsnittet angående interaktionen).

Följande varning ska läggas till:

Samtidig användning av läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi och altizid/spironolakton kan orsaka svår hyperkalemi.

- Avsnitt 4.5 (läkemedel ska minst innehålla följande information i det här avsnittet angående interaktionen).

Följande interaktion ska läggas till:

Utöver andra läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi kan samtidig användning av trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol) med altizid/spironolakton orsaka kliniskt relevant hyperkalemi.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassificeringen "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen "ingen känd frekvens":

Pemfigoid

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

- Avsnitt 2 – Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Samtidig användning av X med vissa läkemedel, kaliumtillskott och mat som innehåller mycket kalium kan leda till svår hyperkalemi (förhöjd kaliumnivå i blodet). Symtomen på svår hyperkalemi kan omfatta muskelkramp, oregelbunden hjärtrytm, diarré, illamående, yrsel eller huvudvärk.

Andra läkemedel och X

- **trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol**

Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens

Pemfigoid (ett tillstånd som orsakar vätskefyllda blåsor på huden)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	September 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 november 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 januari 2016