



Številka: 13-10/2008

Datum: 12.2.2008

**VSEM IMETNIKOM DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZAVIRALCI
ANGIOTENZINSKE KONVERTAZE
(ZAVIRALCI ACE)**

Zahteva za predložitev spremembe tipa II – dopolnitev povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodila za uporabo (PIL) po priporočilu delovne skupine za farmakovigilanco (PhVWP) glede uporabe zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti

Spoštovani,

Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) je oktobra 2007 razpravljala o teratogenem učinku zaviralcev ACE in zaključila, da je kontraindikacija v prvem trimesečju nosečnosti neupravičena zaradi nezadostnih dokazov za teratogeno delovanje.

V reviji NEJM (New England Journal of Medicine) je bila junija 2007 objavljena Cooperjeva študija v kateri so poročali o povečanem tveganju kongenitalnih malformacij, zlasti srčnih okvar, po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti. Na podlagi podatkov, ki so na voljo, ni možno natančno opredeliti vloge sočasnih dejavnikov, kot sta diabetes in hipertenzija, zato teratogeni učinek zaviralcev ni dokazan, čeprav podatki kažejo, da takšna izpostavljenost ni varna in da se ji je treba izogibati. Ta zaključek dodatno podpirajo podatki iz še neobjavljenih evropskih registrov nosečnosti in dveh študij, objavljenih v obliki povzetkov:

- V francoski študiji so primerjali 159 nosečnic, ki so v prvem trimesečju nosečnosti prejemale zaviralce ACE in 159 nosečnic, ki so prejemale placebo. Rezultati študije niso potrdili povečanega tveganja za pojav kongenitalnih malformacij (RR=1,5; 95-odstotni interval zaupanja 0,3 – 6,5).
- Mreža ENTIS je v analizo vključila 452 izbranih nosečnosti, kjer so bile nosečnice v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE. Z analizo so ugotovili 3,1-odstotno incidenco okvar ploda, kar ne potrjuje teratogenega učinka zaviralcev ACE.

Klinična praksa kaže, da je pri nekaterih bolnicah s hudo hipertenzijo in drugimi dejavniki tveganja, kot so diabetes in ledvične bolezni, koristno neprekinjeno zdravljenje z zaviralci ACE do potrditve nosečnosti in nato prehod na drugo alternativno zdravljenje.

Glede na osnutek "*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*" (EMEA/CHMP/203927/2005), mora biti v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) zdravilo kontraindicirano med nosečnostjo le v primeru, ko je tveganje za nosečnost ali razvoj ploda oz. nerojenega otroka značilno večje od morebitne koristi za mater ali otroka.

Zato je treba v informacijah o zdravlilu kontraindikacije za zaviralce ACE popraviti. Zdravila iz skupine zaviralcev ACE so kontraindicirana le v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Z namenom uvesti strožja opozorila, povezana z nosečnostjo, za zadevna zdravila in da bi uskladili SmPC in PIL za celotno skupino zdravil na ravni Evropske unije, je treba besedilo SmPC v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.6 spremeniti in dopolniti kot je navedeno v nadaljevanju.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

4.3 Kontraindikacije

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost: Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

NAVODILO ZA UPORABO

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Ne jemljite zdravila [ime zdravila]

Če ste noseči že več kot tri mesece (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila [ime zdravila]

Zdravniku morate povedati če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila [ime zdravila] ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti, po tretjem mesecu nosečnosti pa lahko povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Nosečnost in dojenje

Zdravniku morate povedati če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval jemanje drugega zdravila, namesto zdravila [ime zdravila], saj jemanje zdravila [ime zdravila] v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo in lahko po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

V primeru načrtovanja nosečnosti je treba praviloma preiti na drugo vrsto zdravljenja proti zvišanemu krvnemu tlaku.

Zdravila [ime zdravila] ne smete jemati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prekinete z jemanjem zdravila [ime zdravila] takoj, ko izveste, da ste noseči.

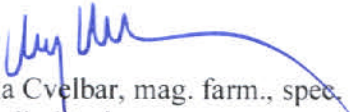
Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom [ime zdravila] takoj obvestite svojega zdravnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora Javni agenciji RS za zdravila in medicinske pripomočke predložiti spremembo tipa II v skladu s *Pravilnikom o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št.59/2006)* za zadevna zdravila. Dodatne informacije in podporna dokumentacija v vlogi niso potrebne. Prevod besedil bo objavljen na spletni strani JAZMP www.jazmp.si.

Prosimo vas, da predložite spremembo tipa II najkasneje do 14.3.2008.

S spoštovanjem,




dr. Martina Cvelbar, mag. farm., spec.
direktorica

Številka: 13-10/2008
Datum: 12.2.2008

**VSEM IMETNIKOM DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ANTAGONISTI
ANGIOTENZINA II**

Zahteva za predložitev spremembe tipa II – dopolnitev povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodila za uporabo (PIL) po priporočilu Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) glede uporabe antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti

Spoštovani,

Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) je septembra 2007 razpravljala o teratogenem učinku zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II in oktobra 2007 skupaj s CHMP zaključila, da poenoti informacije o zdravilu za antagoniste angiotenzina II glede nosečnosti in teratogenega učinka.

V reviji NEJM (New England Journal of Medicine) je bila junija 2007 objavljena Cooperjeva študija v kateri so poročali o povečanem tveganju kongenitalnih malformacij, zlasti srčnih okvar, po izpostavljenosti zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti. Na podlagi podatkov, ki so na voljo, ni možno natančno opredeliti vloge sočasnih dejavnikov, kot sta diabetes in hipertenzija, zato teratogeni učinek zaviralcev ACE ni dokazan, čeprav podatki kažejo, da takšna izpostavljenost ni varna in da se ji je treba izogibati.

O izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti je bilo objavljenih manj podatkov kot o izpostavljenosti zaviralcem ACE. Ni pa dokazov za manjše tveganje pri uporabi antagonistom angiotenzina II, zato je CHMP mnenja, da vsi zaključki sprejeti za zaviralce ACE veljajo tudi za antagoniste angiotenzina II.

Klinična praksa kaže, da je pri nekaterih bolnicah s hudo hipertenzijo in drugimi dejavniki tveganja, kot so diabetes in ledvične bolezni, koristno neprekinjeno zdravljenje z antagonistom angiotenzina II do potrditve nosečnosti in nato prehod na drugo alternativno zdravljenje.

Glede na osnutek "*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*" (EMEA/CHMP/203927/2005), mora biti v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) zdravilo kontraindicirano med nosečnostjo le v primeru, ko je tveganje za nosečnost ali razvoj ploda oz. nerojenega otroka značilno večje od morebitne koristi za mater ali otroka.

Zato je treba v informacijah o zdravilu kontraindikacije za antagoniste angiotenzina II popraviti. Antagonistov angiotenzina II so kontraindicirana le v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Z namenom uvesti strožja opozorila, povezana z nosečnostjo, za zadevna zdravila in da bi uskladili SmPC in PIL za celotno skupino zdravil na ravni Evropske unije, je treba besedilo SmPC v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.6 spremeniti in dopolniti kot je navedeno v nadaljevanju.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

4.3 Kontraindikacije

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje s priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

NAVODILO ZA UPORABO

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Ne jemljite zdravila [ime zdravila]

Če ste noseči že več kot tri mesece (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila [ime zdravila]

Zdravniku morate povedati če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila [ime zdravila] ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti, po tretjem mesecu nosečnosti pa lahko povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Nosečnost in dojenje

Zdravniku morate povedati če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval jemanje drugega zdravila, namesto zdravila [ime zdravila], saj jemanje zdravila [ime zdravila] v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo in lahko po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

V primeru načrtovanja nosečnosti je treba praviloma preiti na drugo vrsto zdravljenja proti zvišanemu krvnemu tlaku.

Zdravila [ime zdravila] ne smete jemati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

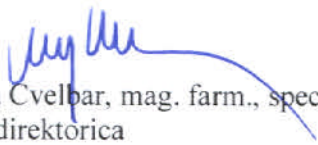
Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prekinete z jemanjem zdravila [ime zdravila] takoj, ko izveste, da ste noseči.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom [ime zdravila] takoj obvestite svojega zdravnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora Javni agenciji RS za zdravila in medicinske pripomočke predložiti spremembo tipa II v skladu s *Pravilnikom o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št.59/2006)* za zadevna zdravila. Dodatne informacije in podpora dokumentacija v vlogi niso potrebne. Prevod besedil bo objavljen na spletni strani JAZMP www.jazmp.si.

Prosimo vas, da predložite spremembo tipa II najkasneje do 14.3.2008.

S spoštovanjem,


dr. Martina Cvelbar, mag. farm., spec.
direktorica

