

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for captopril/hydrochlorothiazid blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Et signal om øget risiko for angioødem med samtidig brug af angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmere og pattedyrsmål for rapamycin (mTOR) hæmmere blev gennemgået under denne PSUR. ACE-hæmmere samt mTOR-hæmmere vides at forårsage angioødem. Et retrospektivt enkeltcenterforsøg rapporterede en højere forekomst af angioødem, når begge medicinalproduktklasser blev brugt, sammenlignet med en ACE-hæmmer alene eller en mTOR-hæmmer alene hos patienter, der fik en nyretransplantation (Mahe, 2007). I et prospektivt randomiseret forsøg med patienter med langtids-hypertension opstod der 13 angioødem-episoder, alle i den gruppe patienter, der fik indgivet everolimus og behandlet samtidig med en ACE-hæmmer (Stallone, 2004). Forfatterne foreslog en dosisafhængig synergistisk interaktion, da angioødem kun blev observeret, når en fuld dosis af begge lægemidler blev anvendt, og patienterne tolererede lavere doser af disse lægemidler uden tilbagevenden af angioødem. Fem case-rapporter og to case-serier, der rapporterede samtidig brug af ACE-hæmmere og mTOR-hæmmere og angioødem, blev endvidere identificeret i litteraturen, idet alle rapporterede et plausibelt tidsmæssigt forhold. På baggrund af den akkumulerende evidens om interaktionen mellem disse to medicinklasser mente PRAC, at patienter, der samtidig fik mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og ACE-hæmmere, kan have en øget risiko for angioødem, og at denne information bør inkluderes i produktinformationen (PI) for medicinalprodukter, som indeholder captopril/hydrochlorothiazid.

Resultaterne af et ikke-interventions-, populationsbaseret, case-kontrollforsøg, der blev udført for at fastlægge, hvorvidt ordination af co-trimoxazol (sulfamethoxazol/trimethoprim) med en ACE-hæmmer eller angiotensin-antagonist var forbundet med pludseligt dødsfald, blev offentliggjort under rapporteringsperioden (Fralick, 2014). Den primære analyse undersøgte pludseligt dødsfald inden for syv dage efter en ambulant ordination af en af co-trimoxazol, ciprofloxacin, norfloxacin, nitrofurantoin eller amoxicillin på grund af urinvejsinfektion. Forfatterne konkluderede, at hos ældre patienter, der fik angiotensinkonverterendeenzymhæmmere eller angiotensin-antagonister var co-trimoxazol forbundet med en øget risiko for pludseligt dødsfald, og de antyder, at denne forbindelse afspejler pludseligt dødsfald fra co-trimoxazol-induceret hyperkaliæmi hos en sårbar gruppe patienter. Der blev ikke observeret øget risiko med andre antibiotika. Et antal begrænsninger i dette forsøg påvirker fortolkningsmulighederne for fundene. En søgning i sikkerhedsdatabasen hos indehaveren af markedsføringstilladelsen identificerede tre tilfælde af captopril mono-komponent og et for en anden ACE-hæmmer ved samtidig brug af co-trimoxazol, alle konfunderet. Trimethoprim og ACE-hæmmere vides at inducere hyperkaliæmi, og en additiveffekt, der fører til svær hyperkaliæmi, kan ikke udelukkes. PRAC mente, at den tilgængelige evidens, selv om den er begrænset, understøtter en kausal forbindelse til en interaktion mellem trimethoprim eller co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) og en ACE-hæmmer, der fører til svær hyperkaliæmi. PRAC anbefaler derfor at tilføje disse antibiotika til eksemplerne på risikofaktorer i den eksisterende advarsel om hyperkaliæmi og at afspejle interaktionen i pkt. 4.5 i produktresumet.

I lyset af de præsenterede data i de(n) gennemgåede PSUR'er), mente PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for medicinske produkter indeholdende carboplatin/hydrochlorothiazid var påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for captopril/hydrochlorothiazid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder captopril/hydrochlorothiazid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende captopril/hydrochlorothiazid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

[Der bør tilføjes en advarsel som følger]

Hypersensitivitet/angioødem:

Samtidig brug af mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patienter, der får behandling med samtidige mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan have en øget risiko for angioødem (f.eks. hævelse i luftvejene eller tungen, med eller uden åndedrætshæmning (se pkt. 4.5)).

[Der bør revideres en advarsel som følger]

Hyperkaliæmi:

Hyperkaliæmi kan opstå under behandling med en ACE-hæmmer. Patienter med risiko for udvikling af hyperkaliæmi omfatter dem, der har en nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme, eller dem der får samtidig kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumindeholdende saltsubstitutter; eller hos patienter, der får andre aktive substanser i forbindelse med stigning i serumkalium (f.eks. heparin, **co-trimoxazol, også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol**). Hvis samtidig brug af ovennævnte midler anses for at være hensigtsmæssige, anbefales regelmæssig overvågning af serumkalium (se pkt. 4.5).

- pkt. 4.5

[Der bør tilføjes følgende advarsler]

mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patienter, der får samtidig behandling med mTOR-hæmmere, kan have en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Patienter, der får samtidig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), kan have en øget risiko for hyperkaliæmi (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Pkt. 2

Advarsler og forsigtighedsregler

[Der bør tilføjes en advarsel som følger]

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager <produktnavn>:

[...]

Hvis du får et af følgende lægemidler, er der øget risiko for angioødem (hurtig hævelse under huden på områder som f.eks. halsen):

- sirolimus, everolimus og andre lægemidler, der tilhører klassen af mTOR-hæmmere (bruges til at undgå afstødning af transplanterede organer)

[...]

Andre lægemidler og <produkt navn>

[Der bør tilføjes og/eller revideres advarsler som følger]

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

[...]

Dette gælder navnlig, hvis du også tager:

[...]

- Lægemidler, som oftest bruges til at undgå afstødning af transplanterede organer (sirolimus, everolimus og andre lægemidler, der tilhører klassen af mTOR-hæmmere). Se punktet “Advarsler og forsigtighedsregler”.

- Kalium-tilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, diuretika (vandtabletter, navnlig de såkaldte kaliumbesparende), andre lægemidler, som kan øge kaliumindholdet i din krop (som f.eks. heparin **og co-trimoxazol, også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol**).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde December 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	28. januar 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	23. marts 2017