

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Captopril/Hydrochlorothiazid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Während dieser PSUR wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Angiotensinkonversionsenzym(ACE)-Inhibitoren und den Inhibitoren Ziel des Rapamycins im Säugetier (mTOR) ein Anzeichen eines erhöhten Angioödemrisikos beobachtet. Von ACE-Inhibitoren wie auch von mTOR-Inhibitoren ist bekannt, dass sie Angioödem verursachen. Eine retrospektive, monozentrische Studie berichtete eine höhere Angioödem-Inzidenz bei Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterziehen, wenn beide Arzneimittelklassen verwendet wurden, im Vergleich zu einem ACE- oder mTOR-Inhibitor allein (Mahe, 2007). In einer prospektiven, randomisierten Studie mit langzeitigen Hypertoniepatienten traten 13 Angioödemepisoden auf; alle davon in der Patientengruppe, die Everolimus erhielt und gleichzeitig mit einem ACE-Inhibitor behandelt wurde (Stallone, 2004). Die Autoren gehen von einer dosisabhängigen synergetischen Wechselwirkung aus, da Angioödem nur dann beobachtet wurden, wenn volle Dosen beider Arzneimittel verwendet wurden. Patienten vertrugen geringere Dosen dieser Arzneimittel ohne ein Rezidiv des Angioödems. Fünf Fallberichte und zwei Fallserien, die über eine gleichzeitige Verwendung von ACE- und mTOR-Inhibitoren und Angioödem berichten, wurden weiter in der Literatur identifiziert; alle davon berichten einen plausiblen zeitlichen Zusammenhang. In Anbetracht der sich anhäufenden Nachweise der Wechselwirkung von diesen zwei Arzneimittelklassen zog das PRAC in Betracht, dass Patienten, die gleichzeitig mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und ACE-Inhibitoren anwenden, eventuell ein erhöhtes Angioödemrisiko haben, und dass dies in den Produktinformationen (PI) von Captopril/Hydrochlorothiazid enthaltenden Arzneimitteln aufgenommen werden soll.

Die Ergebnisse einer nicht-interventionellen, populationsbasierten Fallkontrollstudie wurden während des Berichtszeitraums veröffentlicht (Fralick, 2014). Die Studie wurde durchgeführt, um festzustellen, ob die Verschreibung von Co-Trimoxazol (Sulfamethoxazol/Trimethoprim) mit einem ACE-Inhibitor oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker mit einem plötzlichen Tod assoziiert war. Die primäre Untersuchung beurteilte den plötzlichen Tod innerhalb von sieben Tagen bei Patienten mit Harnwegsinfektionen und ambulanter Verschreibung von einem der Arzneimittel Co-Trimoxazol, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Nitrofurantoin oder Amoxicillin. Die Autoren schlussfolgerten, dass Co-Trimoxazol bei älteren Patienten, die Angiotensinkonversionsenzym-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker erhielten, mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Todes assoziiert war. Sie wiesen darauf hin, dass diese Assoziation den plötzlichen Tod infolge einer durch Co-Trimoxazol-induzierten Hyperkaliämie bei einer vulnerablen Patientengruppe widerspiegelt. Mit anderen Antibiotika wurde kein erhöhtes Risiko beobachtet. Einige Einschränkungen dieser Studie wirken sich auf die Deutbarkeit der Ergebnisse aus. Eine Suche in der Sicherheitsdatenbank eines Zulassungsinhabers identifizierte drei Fälle von Captopril als Monokomponente und einen Fall eines anderen ACE-Inhibitors im Zusammenhang mit gleichzeitiger Verwendung von Co-Trimoxazol; alle diese Fälle waren verzerrt. Es ist bekannt, dass Trimethoprim und ACE-Inhibitoren eine Hyperkaliämie induzieren. Eine zusätzliche Wirkung, die zu einer schweren Hyperkaliämie führt, kann nicht ausgeschlossen werden. Das PRAC war der Auffassung dass die verfügbaren Nachweise zwar begrenzt waren, diese unterstützen aber einen kausalen Zusammenhang für eine Wechselwirkung zwischen Trimethoprim oder Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und einem ACE-Inhibitor, die zu einer schweren Hyperkaliämie führt. Das PRAC empfiehlt daher, diese Antibiotika zu den Beispielen der Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie in den vorhandenen Warnungen hinzuzufügen und diese Interaktion im Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels widerzuspiegeln.

Daher ist das PRAC in Anbetracht der in den geprüften PSURs vorgestellten Daten der Ansicht, die Änderungen der Produktinformation für Arzneimittel, die Captopril/Hydrochlorothiazid enthalten, seien gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Captopril/Hydrochlorothiazid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Captopril/Hydrochlorothiazid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert 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 Captopril/Hydrochlorothiazid 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 Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

[Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden]

Überempfindlichkeit/Angioödem:

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

[Ein Warnhinweis sollte wie folgt abgeändert werden]

Hyperkaliämie:

Während der Behandlung mit einem ACE-Inhibitor kann eventuell eine Hyperkaliämie auftreten. Zu den Patienten, für die das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören jene mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypoaldosteronismus oder jenen, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe anwenden; oder bei Patienten, die andere Wirkstoff anwenden, die mit einem erhöhten Serum-Kalium-Spiegel zusammenhängen (z. B. Heparin, **Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol**). Sollte die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Wirkstoffe als angemessen erachtet werden, ist eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

- Abschnitt 4.5

[Warnhinweise sollte wie folgt hinzugefügt werden]

mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden]

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem Pflegepersonal, bevor Sie <Produktname> anwenden:

[...]

Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, erhöht sich das Risiko eines Angioödems (rasche Schwellung unter der Haut in Bereichen wie dem Rachen):

- Sirolimus, Everolimus und andere Arzneimittel, die zur Klasse der mTOR-Inhibitoren gehören (werden zur Verhinderung einer Abstoßung des Organtransplantats verwendet)

[...]

Andere Arzneimittel und <Produktname>

[Warnhinweise sollten wie folgt hinzugefügt und/oder abgeändert werden]

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

[...]

Dies gilt insbesondere, wenn Sie zudem Folgendes anwenden:

[...]

- Arzneimittel, die sehr oft zur Verhinderung einer Abstoßung des Organtransplantats verwendet werden (Sirolimus, Everolimus und andere Arzneimittel, die zur Klasse der mTOR-Inhibitoren gehören). Siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

- Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe, Diuretika (Wassertabletten, insbesondere jene, die als kaliumsparend bezeichnet werden), andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Körper erhöhen können (wie Heparin **und Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol**).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	28. Januar 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	23. März 2017