

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant captopril/hydrochlorothiazide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

{texte}

Un signal de risque accru d'angioedème lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et d'inhibiteurs de cible mammalienne de rapamycine (mammalian target of rapamycin, mTOR) a été passé en revue pendant ce PSUR. Les inhibiteurs de l'ECA ainsi que les inhibiteurs de mTOR sont connus pour provoquer un angioedème. Une étude rétrospective menée dans un seul centre a rapporté une incidence plus élevée d'angioedème lorsque les deux classes de médicaments étaient utilisés par rapport à un inhibiteur de l'ECA seul ou à un inhibiteur de mTOR seul chez des patients subissant une greffe de rein (Mahe, 2007). Dans une étude prospective randomisée menée chez des patients atteints d'hypertension à long terme, 13 épisodes d'angioedème sont survenus, tous dans le groupe de patients ayant reçu de l'évérolimus et traités de façon concomitante avec un inhibiteur de l'ECA (Stallone, 2004). Les auteurs ont suggéré une interaction synergétique dépendante de la dose, étant donné qu'un angioedème a été observé uniquement lorsque des doses complètes des deux médicaments étaient utilisées, et les patients ont toléré des doses plus faibles de ces médicaments sans récurrence d'angioedème. Cinq rapports de cas et deux séries de cas rapportant l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'inhibiteurs de mTOR et d'angioedème ont également été identifiés dans la littérature, tous rapportant une relation temporelle plausible. Au vu des preuves accumulées sur l'interaction entre ces deux classes de médicaments, le PRAC a estimé que les patients prenant en concomitance des inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et des inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'angioedème et que ces informations doivent être incluses dans les informations du produit (IP) pour les médicaments contenant du captopril/de l'hydrochlorothiazide.

Les résultats d'une étude cas-témoin non interventionnelle basée sur la population menée pour déterminer si la prescription de co-trimoxazole (sulfaméthoxazole/triméthoprime) avec un inhibiteur de l'ECA ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine était associée à une mort subite ont été publiés pendant la période de déclaration (Fralick, 2014). L'analyse principale a examiné la mort subite survenue dans les sept jours suivant une prescription pour un patient ambulatoire de co-trimoxazole, ciprofloxacine, norfloxacine, nitrofurantoïne ou amoxicilline en raison d'une infection des voies urinaires. Les auteurs ont conclu que chez les patients plus âgés recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine, le co-trimoxazole était associé à un risque accru de mort subite, et ils suggèrent que cette association reflète la mort subite due à une hyperkaliémie induite par co-trimoxazole dans un groupe vulnérable de patients. Aucun risque accru n'a été observé avec les autres antibiotiques. Un certain nombre de limites de cette étude ont une incidence sur l'interprétation des résultats. Une recherche menée dans la base de données de sécurité d'emploi du TAMM a identifié trois cas pour le composant unique captopril et un cas pour un autre inhibiteur de l'ECA, en utilisation concomitante avec le co-trimoxazole, tous confondus. Le triméthoprime et les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour induire une hyperkaliémie et un effet additif menant à une hyperkaliémie sévère ne peut être écarté. Le PRAC a estimé que les preuves disponibles, bien que limitées, soutiennent une association causale d'interaction entre le triméthoprime ou le co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) et un inhibiteur de l'ECA menant à une hyperkaliémie sévère. Le PRAC recommande donc d'ajouter ces antibiotiques aux exemples de facteurs de risque dans la mise en garde existante sur l'hyperkaliémie, et de refléter l'interaction dans la rubrique 4.5 du RCP.

Par conséquent, compte tenu des données présentées dans le(s) PSUR examiné(s), le PRAC a estimé nécessaire d'apporter des modifications aux informations sur le produit des médicaments contenant du captopril/de l'hydrochlorothiazide.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à captopril/hydrochlorothiazide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le captopril/hydrochlorothiazide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant captopril/hydrochlorothiazide sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire 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

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit(le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

[La mise en garde suivante doit être ajoutée]

Hypersensibilité/angioedème:

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent présenter un risque accru d'angioedème (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5).

[La mise en garde doit être modifiée comme suit]

Hyperkaliémie:

Une hyperkaliémie peut survenir pendant un traitement avec un inhibiteur de l'ECA. Les patients présentant un risque de développer une hyperkaliémie comprennent les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, les patients atteints d'hypoaldostéronisme ou ceux recevant un traitement associé à des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium ou des substituts de sels contenant du potassium, ou les patients prenant d'autres substances actives associées à des augmentations de la kaliémie (par exemple héparine, **co-trimoxazole également dénommé triméthoprime/sulfaméthoxazole**). Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est considérée comme appropriée, il est recommandé de surveiller la kaliémie régulièrement (voir rubrique 4.5).

- Section 4.5

[Les mises en garde suivantes doivent être ajoutées]

inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteurs de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.4).

Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole)

Les patients prenant un traitement concomitant par co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

Notice

- Section 2

Mises en garde et précautions

[La mise en garde suivante doit être ajoutée]

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre <nom du produit>:

[...]

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, le risque d'angioedème (gonflement rapide sous la peau dans des zones telles que la gorge) est augmenté:

- sirolimus, évérolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet des organes greffés)

[...]

Autres médicaments et <nom du produit>

[Des mises en garde doivent être ajoutées et/ou modifiées comme suit]

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

[...]

Ceci s'applique en particulier si vous prenez également:

[...]

- Des médicaments qui sont souvent utilisés pour éviter un rejet des organes greffés (sirolimus, évérolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR). Voir rubrique « Avertissements et précautions ».

- Une supplémentation en potassium ou des substituts de sel contenant du potassium, des diurétiques (en particulier les comprimés appelés comprimés d'épargne potassique), autres médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans votre organisme (tels que l'héparine **et le co-trimoxazole, également dénommé triméthoprime/sulfaméthoxazole**).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de Décembre 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	28 janvier 2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	23 mars 2017