

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor captopril / hydrochloorthiazide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Een signaal van een verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van angiotensine-converterend enzym (ACE-)remmers en 'mammalian target of rapamycin' (mTOR-)remmers werd tijdens deze PSUR beoordeeld. Het is bekend dat zowel ACE-remmers als mTOR-remmers angio-oedeem veroorzaken. Een retrospectief onderzoek in een enkel centrum rapporteerde een hogere incidentie van angio-oedeem wanneer beide klassen geneesmiddelen werden gebruikt in vergelijking met alleen een ACE-remmer of alleen een mTOR-remmer bij patiënten die een niertransplantatie ondergingen (Mahe, 2007). In een prospectief, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met langetermijnhypertensie traden 13 episoden van angio-oedeem op, allemaal in de groep patiënten die everolimus kreeg toegediend en gelijktijdig behandeld werd met een ACE-remmer (Stallone, 2004). De auteurs suggereerden een dosisafhankelijke synergistische interactie omdat angio-oedeem enkel werd waargenomen wanneer volledige doseringen van beide geneesmiddelen werden gebruikt, en patiënten tolereerden lagere doseringen van deze geneesmiddelen zonder terugkeer van angio-oedeem. Er werden verder nog vijf casusrapporten en twee casusreeksen die gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en mTOR-remmers en angio-oedeem rapporteerden geïdentificeerd in de literatuur, en alle rapporteerden een aannemelijke tijdsrelatie. Gezien het groeiend aantal aanwijzingen voor de interactie tussen deze twee klassen geneesmiddelen, was het PRAC van mening dat patiënten die gelijktijdig mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en ACE-remmers innemen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem en dat deze informatie moet worden opgenomen in de productinformatie (PI) van geneesmiddelen die captopril / hydrochloorthiazide bevatten.

De resultaten van een niet-interventioneel, populatie-gebaseerd, case-control onderzoek dat werd uitgevoerd om te bepalen of het voorschrijven van co-trimoxazol (sulfamethoxazol/trimethoprim) met een ACE-remmer of angiotensinereceptorblokker was geassocieerd met plotselinge dood werden gepubliceerd tijdens de meldingsperiode (Fralick, 2014). De primaire analyse onderzocht plotselinge dood binnen zeven dagen van een poliklinisch recept voor één van de volgende: co-trimoxazol, ciprofloxacin, norfloxacin, nitrofurantoin of amoxicilline, als gevolg van een urineweginfectie. De auteurs concludeerden dat bij oudere patiënten die angiotensine-converterende enzymremmers of angiotensinereceptorblokker krijgen, co-trimoxazol geassocieerd was met een verhoogd risico op plotselinge dood en ze stelden dat dit verband een plotselinge dood door co-trimoxazol-geïnduceerde hyperkaliëmie reflecteert bij een kwetsbare groep patiënten. Er werd geen verhoogd risico waargenomen met de andere antibiotica. Een aantal beperkingen van dit onderzoek beïnvloeden de interpreteerbaarheid van de bevindingen. Een onderzoek van de veiligheidsdatabase van één van de vergunninghouders identificeerde drie gevallen voor de captopril monocomponent en één voor een andere ACE-remmer, bij gelijktijdig gebruik met co-trimoxazol, allen onduidelijk. Het is bekend dat trimethoprim en ACE-remmers hyperkaliëmie induceren, en een additief effect dat leidt tot ernstige hyperkaliëmie kan niet worden uitgesloten. Het PRAC was van mening dat de beschikbare aanwijzingen, hoewel beperkt, een oorzakelijk verband ondersteunen voor een interactie tussen trimethoprim of co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) en een ACE-remmer, leidend tot ernstige hyperkaliëmie. Het PRAC adviseert daarom om deze antibiotica toe te voegen aan de voorbeelden van risicofactoren in de bestaande waarschuwing voor hyperkaliëmie, en de interactie weer te geven in rubriek 4.5 van de SPC.

In het licht van de gegevens voorgesteld in de beoordeelde PSUR('s) was het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die captopril / hydrochloorthiazide bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor captopril / hydrochlorothiazide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) captopril / hydrochlorothiazide bevat(ten) ongewijzigd blijft 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 enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die captopril / hydrochlorothiazide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert 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 productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

[De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd]

Overgevoeligheid/angio-oedeem:

Gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) (zie rubriek 4.5).

[Een waarschuwing dient als volgt te worden herzien]

Hyperkaliëmie:

Er kan hyperkaliëmie optreden tijdens behandeling met een ACE-remmer. Patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn onder meer degenen met nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypoadosteronisme of patiënten die gelijktijdig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken; of patiënten die andere werkzame stoffen innemen die in verband zijn gebracht met een toename in serumkalium (bijv. heparine, **co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol**). Indien gelijktijdig gebruik van bovengenoemde middelen wenselijk wordt geacht, wordt regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

- Rubriek 4.5

[De volgende waarschuwingen dienen te worden toegevoegd]

mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met mTOR-remmers kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) innemen, kunnen een verhoogd risico lopen op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd]

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

[...]

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het risico op angio-oedeem (een snelle zwelling onder de huid in gebieden zoals de keel) verhoogd:

- sirolimus, everolimus en andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van mTOR-remmers (gebruikt om de afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen)

[...]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

[De volgende waarschuwingen dienen te worden toegevoegd en/of herzien]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

[...]

Dit geldt met name als u ook het volgende inneemt:

[...]

- Geneesmiddelen die meestal worden gebruikt om afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen (sirolimus, everolimus en andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van mTOR-remmers). Zie de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”

- Kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers, diuretica (plastabletten, met name de zogenaamde kaliumsparende), andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw lichaam kunnen verhogen (zoals heparine **en co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol**).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 januari 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	23 maart 2017