

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for kaptopril/hydroklorotiazid, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Et signal om økt risiko for angioødem ved samtidig bruk av ACE-hemmere (angiotensin-konverterende enzyminhemmere) og mTOR-hemmere (mammalian Target Of Rapamycinhemmere) ble gjennomgått i løpet av denne PSURen. Både ACE-hemmere og mTOR-hemmere er kjent for å forårsake angioødem. En retrospektiv enkeltcenterstudie rapporterte en høyere forekomst av angioødem når begge legemiddelklassene ble brukt i forhold til når ACE-hemmer eller mTOR-hemmer ble brukt alene hos pasienter som gjennomgikk nyretransplantasjon (Mahe, 2007). I en prospektiv randomisert studie hos langsiktige hypertensjonspasienter, oppsto det 13 episoder med angioødem, alle i gruppen med pasienter som fikk samtidig behandling med everolimus og en ACE-hemmer (Stallone, 2004). Forfatterne antydte at doseavhengige synergistiske interaksjoner som angioødem kun forekom når fulle doser av begge legemidlene ble benyttet, og pasienter tolererte lavere doser av disse legemidlene uten tilbakefall av angioødem. Fem kasusrapporter og to kasusserier som rapporterte samtidig bruk av ACE-hemmere og mTOR-hemmere og angioødem ble videre identifisert i litteraturen der alle rapporterte en plausibel tidsmessig sammenheng. Ut ifra det akkumulerte bevismaterialet på interaksjon mellom disse to legemiddelklassene, vurderte PRAC at pasienter som samtidig bruker mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og ACE-hemmere, kan få økt risiko for angioødem og at denne informasjonen skal inkluderes i produktinformasjonen (PI) for legemidler som inneholder kaptopril/hydroklorotiazid.

Resultatene av en ikke-intervensjons-, populasjonsbasert-, kontrollert studie gjennomført for å avgjøre om forskrivning av trimetoprim/sulfametoksazol med en ACE-hemmer eller en angiotensinreseptorblokker ble assosiert med plutselig død, ble offentliggjort i løpet av rapporteringsperioden (Fralick, 2014). Primæranalysen undersøkte plutselig død innen syv dager etter poliklinisk resept for en av trimetoprim/sulfametoksazol, ciprofloksacin, norfloksacin, nitrofurantoin, eller amoksisillin på grunn av urinveisinfeksjon. Forfatterne konkluderte med at hos eldre pasienter som får ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere, ble trimetoprim/sulfametoksazol forbundet med økt risiko for plutselig død, og de tyder på at en slik forbindelse reflekterer plutselig død fra hyperkalemi induisert av trimetoprim/sulfametoksazol hos en sårbar gruppe med pasienter. Ingen økt risiko ble observert med annen antibiotika. Et antall begrensninger i denne studien påvirker tolkning av funnene. Et søk i sikkerhetsdatabasen til en av MT-innehaverne identifiserte tre tilfeller av kaptopril uten hydroklorotiazid og ett tilfelle for en annen ACE-hemmer, ved samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol, ble alle konfundert. Trimetoprim og ACE-hemmere er kjent for å indusere hyperkalemi og en additiv virkning som fører til alvorlig hyperkalemi kan ikke utelukkes. PRAC vurderte det begrensede, tilgjengelige bevismaterialet, og støtter en årsakssammenheng for at en interaksjon mellom trimetoprim eller trimetoprim/sulfametoksazol og en ACE-hemmer fører til alvorlig hyperkalemi. PRAC anbefaler derfor å legge til disse antibiotika til eksemplene på risikofaktorer i nåværende advarsler for hyperkalemi, og å beskrive sammenhengen i pkt. 4.5 i preparatomtalen.

Derfor, sett i lyset av data som er presentert i de gjennomgåtte PSUR(-er), vurderte PRAC at endringer av produktinformasjonen for legemidler som inneholder kaptopril/hydroklorotiazid var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kaptopril/hydroklorotiazid mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder kaptopril/hydroklorotiazid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder kaptopril/hydroklorotiazid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

[En advarsel bør tilføyes som følger]

Overfølsomhet/angioødem:

Samtidig bruk av mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pasienter som samtidig får behandling med mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan ha økt risiko for angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5).

[En advarsel bør revideres som følger]

Hyperkalemi:

Hyperkalemi kan oppstå under behandling med en ACE-hemmer. Pasienter med risiko for utvikling av hyperkalemi inkluderer de med nyresvikt, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme eller som bruker kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger, eller hos pasienter som tar andre aktive stoffer forbundet med økt serumkalium (f.eks. heparin, **trimetoprim/sulfametoksazol**). Hvis samtidig bruk av ovennevnte legemidler anses som nødvendig, anbefales det regelmessig kontroll av serumkalium (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

[Advarsler bør tilføyes som følger]

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

Pasienter som samtidig får behandling med mTOR-hemmere kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Trimetoprim/sulfametoksazol

Pasienter som samtidig tar trimetoprim/sulfametoksazol kan ha økt risiko for hyperkalemi (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

[En advarsel bør tilføyes som følger]

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker <produktets navn>.

[...]

Hvis du tar noen av følgende legemidlene, er det økt risiko for angioødem (akutt oppstått hevelse i huden i områder som f.eks. halsen):

- sirolimus, everolimus og andre legemidler som tilhører klassen av mTOR-hemmere (brukt for å unngå avstøtning av transplanterte organer)

[...]

Andre legemidler og <produktets navn>

[Advarsler bør tilføyes og/eller revideres som følger]

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

[...]

Dette gjelder spesielt dersom du også tar:

[...]

- legemidler som oftest brukes for å unngå avstøtning av transplanterte organer (sirolimus, everolimus og andre legemidler som tilhører klassen av mTOR-hemmere). Se avsnittet “Advarsler og forholdsregler”.

- Kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, diuretika (vanndrivende tabletter, særlig de såkalte kaliumsparende), andre legemidler som kan øke kaliumnivået i kroppen (f.eks. heparin **og trimetoprim/sulfametoksazol**).

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Desember 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	28. januar 2017
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	23. mars 2017