

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för kaptopril/hydroklortiazid, dras följande vetenskapliga slutsatser:

En signal för ökad risk för angioödem vid samtidig användning av ACE-hämmare (angiotensin converting enzyme, ACE) och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin, mTOR) granskades under denna periodiska säkerhetsrapport (periodic safety update report, PSUR). Det är känt att såväl ACE-hämmare som mTOR-hämmare orsakar angioödem. I en retrospektiv studie genomförd på ett och samma provningsställe rapporterades en högre incidens angioödem när läkemedel ur båda grupperna användes samtidigt jämfört med ACE-hämmare eller mTOR-hämmare i monoterapi hos patienter som genomgick njurtransplantation (Mahe, 2007). I en prospektiv randomiserad studie av patienter med långvarig hypertoni förekom 13 episoder av angioödem, samtliga i gruppen av patienter som fått everolimus och samtidig behandling med en ACE-hämmare (Stallone, 2004). Författarna föreslår en dosberoende synergistisk interaktion eftersom angioödem endast observerades vid användning av maximala doser av båda läkemedlen och patienter tolererade lägre doser av dessa läkemedel utan återkommande angioödem. Fem fallrapporter och två fallserier som rapporterat angioödem vid samtidig användning av ACE-hämmare och mTOR-hämmare har dessutom identifierats i litteraturen, där samtliga uppger ett plausibelt temporalt samband. Med anledning av ackumulerande belägg för interaktion mellan dessa två läkemedelsgrupper anser PRAC att patienter som får samtidig behandling med mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och ACE-hämmare kan löpa ökad risk för angioödem och att denna information ska inkluderas i produktinformationen (PI) för läkemedel innehållande kaptopril/hydroklortiazid.

Resultat från en icke-interventions-, populationsbaserad fallkontrollerad studie, utförd för att fastställa om läkemedelskombinationen trimetoprim/sulfametoxazol tillsammans med en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (angiotensin receptor blocker, ARB) associerades med plötslig död, publicerades under rapporteringsperioden (Fralick, 2014). I den primära analysen undersöktes plötslig död på grund av urinvägsinfektion inom sju dagar efter förskrivning av antingen trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacin, norfloxacin, nitrofurantoin eller amoxicillin till en öppenvårdspatient. Författarna drog slutsatsen att hos äldre patienter som behandlades med angiotensinkonverterande enzymhämmare eller angiotensinreceptorblockerare associerades kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol med en ökad risk för plötslig död, och de påstod att detta samband återspeglar plötslig död från hyperkalemi framkallad av trimetoprim-sulfametoxazol hos en känslig patientgrupp. Ingen riskökning sågs med andra antibiotika. Ett antal begränsningar i denna studie påverkar myndens tolkningsbarhet. En sökning i säkerhetsdatabasen för en av innehavarna av godkännandet för försäljning (marketing authorisation holder, MAH) identifierade tre fall för enbart kaptoprilkomponenten och ett för en annan ACE-hämmare vid samtidig användning av trimetoprim-sulfametoxazol. Alla var begränsade. Det är känt att trimetoprim och ACE-hämmare framkallar hyperkalemi och en additiv effekt som leder till hyperkalemi kan inte uteslutas. PRAC anser att tillgängliga belägg, trots begränsningar, stöder ett kausalt samband för en interaktion mellan trimetoprim eller trimetoprim/sulfametoxazol och en ACE-hämmare som leder till svår hyperkalemi. PRAC rekommenderar därför att dessa antibiotika läggs till exemplen på riskfaktorer i den befintliga varningen om hyperkalemi, och att interaktionen återspeglas i avsnitt 4.5 i produktresumén.

Med anledning av de uppgifter som presenteras i de granskade PSUR ansåg PRAC att ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller kaptopril/hydroklortiazid var berättigade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kaptopril/hydroklortiazid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller kaptopril/hydroklortiazid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller kaptopril/hydroklortiazid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen**(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

[En varning ska läggas till enligt följande]

Överkänslighet/angioödem:

Samtidig användning av mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patienter som får samtidig behandling med mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan löpa ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5).

[En varning ska revideras enligt följande]

Hyperkalemi:

Hyperkalemi kan förekomma under behandling med en ACE-hämmare. Patienter med risk för att utveckla hyperkalemi omfattar de med nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, hypoaldosteronism och de som får samtidig behandling med kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller saltersättningsmedel innehållande kalium samt patienter som tar andra aktiva substanser associerade med ökat serumkalium (t.ex. heparin och trimetoprim/sulfametoxazol). Om samtidig användning av något av ovan nämnda medel bedöms lämplig rekommenderas regelbunden övervakning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.5

[Varningar ska läggas till enligt följande]

mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patienter som får samtidig behandling med mTOR-hämmare kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Trimetoprim/sulfametoxazol

Patienter som får samtidig behandling med trimetoprim/sulfametoxazol kan löpa ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

[En varning ska läggas till enligt följande]

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar <läkemedlets namn>.

[...]

Om du tar något av följande läkemedel är risken för angioödem (snabbt uppkommande svullnad under huden i områden såsom svalget) högre:

- sirolimus, everolimus och andra läkemedel som tillhör gruppen mTOR-hämmare (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ)

[...]

Andra läkemedel och <läkemedlets namn>

[Varningar ska läggas till och/eller revideras enligt följande]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

[...]

Detta gäller särskilt om du även tar:

[...]

- läkemedel som oftast används för att förhindra avstötning av transplanterade organ (sirolimus, everolimus och andra läkemedel som tillhör gruppen mTOR-hämmare). Se avsnitt "Varningar och försiktighet".

- kaliumtillägg eller saltersättningsmedel innehållande kalium, diuretika (urindrivande medel, särskilt så kallade kaliumsparande diuretika), andra läkemedel som kan höja kaliumhalten i kroppen (t.ex. heparin **och kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol**).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	december 2016CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 januari 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	23 mars 2017