

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за цилазаприл, цилазаприл/хидрохлоротиазид, научните заключения са, както следва:

Въз основа на наличните доказателства, относно повишения риск от развитие на ангиоедем, свързан с фармакодинамичните взаимодействия между инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и сакубитрил/валсартан, рацекадотрил, mTOR инхибиторите и вилдаглиптин, данните от литературата и вероятния механизъм PRAC счита, че тези фармакодинамични взаимодействия са ефекти на класа ACE инхибитори. Поради това, продуктовата информация на цилазаприл и цилазаприл/хидрохлоротиазид трябва да се актуализира, за да се информират предписващите лекари и пациенти за този проблем, тъй като това може да бъде от значение за предотвратяването и при лечението на ангиоедем.

Освен това, данните от литературата, наличните доказателства и вероятният механизъм показват, че фармакодинамичните взаимодействия между ACE инхибиторите и циклоспорин, хепарин, триметоприм и триметоприм/сулфаметоксазол, водещи до повишен риск от хиперкалиемия, са ефект на класа ACE инхибитори. Поради това, продуктовата информация на цилазаприл и цилазаприл/хидрохлоротиазид трябва да се актуализира, за да се информират предписващите лекари и пациенти за този проблем, тъй като това може да бъде от значение за предотвратяването и лечението на хиперкалиемия.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за цилазаприл, цилазаприл/хидрохлоротиазид CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) цилазаприл, цилазаприл/хидрохлоротиазид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи цилазаприл, цилазаприл / хидрохлоротиазид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Трябва да се добави противопоказание, както следва:

Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил / валсартан. Цилазаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил / валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

- Точка 4.4

Свърхчувствителност/ангиоедем

[...]

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил / валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил / валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза цилазаприл. Лечение с цилазаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил / валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

[...]

Серумен калий

ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и / или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм / сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи ACE инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

- Точка 4.5

Трябва да се добави информация относно взаимодействия, както следва:

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил / валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

[...]

Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с цилазаприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато цилазаприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на цилазаприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Циклоспорин

При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

[...]

Листовка

- Точка 2

Не приемайте цилазаприл

Ако сте приемали или в момента приемате сакубитрил / валсартан, лекарство, използвано за лечение на вид хронична сърдечна недостатъчност при възрастни, тъй като има повишен риск от ангиоедем (бързо образуване на оток под кожата в област като напр. гърлото).

Ако приемате някое от следните лекарства, рискът от ангиоедем може да бъде повишен:

- Рацекадотрил - лекарство, използвано за лечение на диария;

- **Лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на органен трансплантат и при рак (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус).**
- **Вилдаглиптин – лекарство, използвано за лечение на диабет.**

По-специално, говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някои от следните лекарства:

[...]

- **Хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици и други лекарства, които могат да повишат количеството на калий в кръвта (напр. триметоприм и котримоксазол при инфекции, предизвикани от бактерии; циклоспорин, лекарство, потискащо имунната система, което се използва за предотвратяване на отхвърлянето на органен трансплантат; и хепарин, лекарство, използвано за разреждане на кръвта за предотвратяване на образуването на тромби)**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Октомври 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	1 декември 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите-членки (подаване на заявление за промяна от Притежателя на разрешението за употреба):	30 януари 2019 г.