

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for cilazapril, cilazapril/hydrochlorthiazid er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på tilgængelig evidens, data fra litteratur og sandsynlig mekanisme vedrørende den øgede risiko for angioødem relateret til farmakodynamiske interaktioner mellem *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere og sacubitril/valsartan, racecadotril, *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-hæmmere og vildagliptin, betragtede PRAC, at disse farmakodynamiske interaktioner er klassevirkninger af ACE-hæmmere. Derfor skal produktinformationen for cilazapril og cilazapril/hydrochlorthiazid opdateres for at oplyse ordinerende læger og patienter vedrørende denne problematik, da det kan have indflydelse på forebyggelse og håndtering af angioødem.

Derudover foreslår data fra litteratur, den tilgængelige evidens og sandsynlig mekanisme, at de farmakodynamiske interaktioner mellem ACE-hæmmere og ciclosporin, heparin, trimethoprim og trimethoprim/sulfamethoxazol, som resulterede i en øget risiko for hyperkaliæmi, er endnu en klassevirkning af ACE-hæmmere. Derfor skal produktinformationen for cilazapril og cilazapril/hydrochlorthiazid opdateres for at oplyse ordinerende læger og patienter vedrørende denne problematik, da det kan have indflydelse på forebyggelse og håndtering af hyperkaliæmi.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for cilazapril, cilazapril/hydrochlorthiazid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder cilazapril, cilazapril/hydrochlorothiazid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende cilazapril, cilazapril/hydrochlorothiazid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.3

Følgende kontraindikation skal indføres:

Samtidig behandling med sacubitril/valsartan. Cilazapril-behandling må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).

- Punkt 4.4

Hypersensitivitet/angioødem

[...]

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret grundet den øgede risiko for angioødem. Behandling med sacubitril/valsartan må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af cilazapril. Behandling med cilazapril må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved start af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en patient, der i forvejen behandles med en ACE-hæmmer.

[...]

Serum kalium

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Virkningen er normalt ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Dog kan hyperkaliæmi opstå hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller hos patienter, der tager kaliumtilskud (inklusiv salterstatninger), kaliumbesparende diuretika, trimethoprim eller co-trimoxazol (også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol) og især aldosteron antagonist eller angiotension-receptorblokkere. Kaliumbesparende diuretika og angiotensin-receptorblokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med ACE-hæmmere, og serum kalium og nyrefunktion bør monitoreres (se pkt. 4.5).

- Punkt 4.5

Følgende interaktion skal indføres:

Lægemidler, der øger risikoen for angioødem

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da dette øger risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

[...]

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger

Selvom serum kalium normalt forbliver inden for normalområdet, kan hyperkaliæmi opstå hos nogle patienter behandlet med cilazapril. Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikante stigninger i serum kalium. Der skal også udvises forsigtighed, når cilazapril bliver administreret samtidig med andre midler, der øger serum kalium, såsom trimethoprim og co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum, som amilorid. Derfor er kombinationen af cilazapril med de ovennævnte lægemidler ikke anbefalet. Hvis samtidig brug er indiceret, skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serum kalium.

Ciclosporin

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og ciclosporin. Monitorering af serum kalium anbefales.

Heparin

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og heparin. Monitorering af serum kalium anbefales.

[...]

Indlægsseddel

- Punkt 2

Tag ikke Cilazapril

Hvis du har taget eller i øjeblikket tager sacubitril/valsartan, et lægemiddel der anvendes til behandling af en type langvarig (kronisk) hjertesvigt hos voksne, da risikoen for angioødem (hurtig hævelse under huden i et område såsom halsen) er øget.

Hvis du tager nogen af følgende lægemidler, kan risikoen for angioødem øges:

- Racecadotril, et lægemiddel til behandling af diarré;
- Lægemidler, der anvendes til at forhindre afstødning af et transplanteret organ og til kræft (f.eks. temsirolimus, sirolimus, everolimus).
- Vildagliptin, et lægemiddel til behandling af diabetes.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager, for nyligt har taget eller planlægger at tage nogen af følgende lægemidler:

[...]

- Kaliumtilskud (inklusive salterstatninger), kaliumbesparende diuretika og andre lægemidler, der kan øge mængden af kalium i dit blod (f.eks. trimethoprim og co-trimoxazol til infektioner forårsaget af bakterier; ciclosporin, et immunsuppressivt

lægemiddel til at forhindre afstødning af et transplanteret organ; og heparin, et blodfortyndende lægemiddel til at forhindre blodpropper).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Oktober 2018 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	1. december 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. januar 2019