

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη cilazapril, cilazapril/hydrochlorothiazide, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία, τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία και τον πιθανό μηχανισμό σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και της sacubitril/valsartan, racecadotril, των αναστολέων mTOR και της vildagliptin, η PRAC θεώρησε ότι αυτές οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις είναι αποτελέσματα της κατηγορίας των αναστολέων του ΜΕΑ. Συνεπώς, οι πληροφορίες για τα προϊόντα της cilazapril και της cilazapril / hydrochlorothiazide θα πρέπει να επικαιροποιηθούν για να ενημερώσουν τους συνταγογράφους και τους ασθενείς σχετικά με αυτό το θέμα, καθώς θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις στην πρόληψη και τη διαχείριση του αγγειοοιδήματος.

Επιπλέον, τα στοιχεία από τη βιβλιογραφία, τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία και ο πιθανός μηχανισμός υποδηλώνουν ότι οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αναστολέων του ΜΕΑ και της κυκλοσπορίνης, της ηπαρίνης, της τριμεθοπρίμης και της τριμεθοπρίμης / σουλφामεθοξαζόλης που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας είναι αποτέλεσμα της κατηγορίας των αναστολέων του ΜΕΑ. . Συνεπώς, οι πληροφορίες για τα προϊόντα της cilazapril και της cilazapril / hydrochlorothiazide θα πρέπει να επικαιροποιηθούν για να ενημερώσουν τους συνταγογράφους και τους ασθενείς σχετικά με αυτό το θέμα, καθώς θα μπορούσαν να έχουν επιπτώσεις στην πρόληψη και τη διαχείριση της υπερκαλιαιμίας.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τις cilazapril, cilazapril / hydrochlorothiazide η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) cilazapril, cilazapril / hydrochlorothiazide παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cilazapril, cilazapril / hydrochlorothiazide και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.3

Μία αντένδειξη θα πρέπει να προστεθεί ως ακολούθως:

Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία sacubitril/valsartan. Η cilazapril δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση sacubitril / valsartan (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 4.5).

- Παράγραφος 4.4

Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα

[...]

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με sacubitril/valsartan αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειοοιδήματος. Η θεραπεία με sacubitril/valsartan δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σιλαζαπρίλης. Η θεραπεία με cilazapril δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του sacubitril/valsartan (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ με racecadotril ,αναστολείς του mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με racecadotril , αναστολέα mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει έναν αναστολέα του ΜΕΑ.

[...]

Κάλιο ορού

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη ή κο-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

- Παράγραφος 4.5

Πληροφορίες για την αλληλεπίδραση πρέπει να προστεθούν ως ακολούθως:

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με sacubtril/valsartan αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοίδηματος (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με racecadotril, αναστολείς mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).

[...]

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιλαζαπρίλη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμτερένη, ή αμιλοριδ), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Προσοχή πρέπει επίσης να δίδεται όταν η cilazapril συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλοριδ. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της σιλαζαπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγχωρήγηση ενδείκνυται θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Κυκλοσπορίνη

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Ηπαρίνη

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με ηπαρίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

[...]

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Μην πάρετε το Vascace

Εάν έχετε λάβει ή λαμβάνετε επί του παρόντος το sacubitril / valsartan, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου μακροχρόνιας (χρόνιας) καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες, καθώς ο κίνδυνος αγγειοοίδηματος (ταχεία διόγκωση κάτω από το δέρμα σε μια περιοχή όπως ο λαιμός) αυξάνεται.

Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, ο κίνδυνος αγγειοοίδηματος μπορεί να αυξηθεί:

- Racecadotril, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διάρροιας.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου και για καρκίνο (π.χ., temsirolimus, sirolimus, everolimus).
- Vildagliptin, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη.

Συγκεκριμένα, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

[...]

- Συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξάνουν την ποσότητα του καλίου στο αίμα σας (π.χ. τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη για λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια, κυκλοσπορίνη (ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου), ηπαρίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση του αίματος για την πρόληψη θρόμβων))

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Οκτώβριος 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	1 Δεκεμβρίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	30 Ιανουαρίου 2019