

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt silatsapriilia sekä silatsapriilia ja hydroklooritiatsidia sisältävää yhdistelmävalmistetta koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien ja sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien ja vildagliptiinin välisiin farmakodynaamisiin yhteisvaikutuksiin liittyvästä lisääntyneestä angioedeeman riskistä saatavissa olevien havaintojen, kirjallisuudesta saatujen tietojen ja todennäköisen mekanismin perusteella, että tällaiset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat ACE:n estäjien luokkavaikutuksia. Silatsapriilin sekä silatsapriilia ja hydroklooritiatsidia sisältävän yhdistelmävalmisteen valmistetietoihin pitää siksi päivittää lääkettä määrääville lääkäreille ja potilaille tarkoitetut tätä koskevat tiedot, koska niillä voi olla merkitystä angioedeeman estämisen ja hoidon kannalta.

Kirjallisuudesta saadut tiedot, saatavissa olevat havainnot ja todennäköinen mekanismi lisäksi viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja siklosporiinin, hepariinin, trimetopriimin sekä trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävän yhdistelmävalmisteen välisistä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista aiheutuva lisääntynyt hyperkalemian riski on ACE:n estäjien luokkavaikutus. Silatsapriilin sekä silatsapriilia ja hydroklooritiatsidia sisältävän yhdistelmävalmisteen valmistetietoihin pitää siksi päivittää lääkettä määrääville lääkäreille ja potilaille tarkoitetut tätä koskevat tiedot, koska niillä voi olla merkitystä hyperkalemian estämisen ja hoidon kannalta.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Silatsapriilia sekä silatsapriilia ja hydroklooritiatsidia sisältävää yhdistelmävalmistetta koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että silatsapriilin sekä silatsapriilia ja hydroklooritiatsidia sisältävän yhdistelmävalmisteen hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin silatsapriilia ja silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

Seuraava pitää lisätä vasta-aiheeksi:

Samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Silatsapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

- Kohta 4.4

Yliherkkyys/angioedeema

[...]

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen silatsapriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Silatsapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

[...]

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisiä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutuksia koskeviin tietoihin pitää lisätä seuraava:

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

[...]

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin silatsapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos silatsapriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Silatsapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

[...]

Pakkausseloste

- Kohta 2

Älä ota silatsapriilia

jos olet ottanut tai parhaillaan otat sakubitriilia ja valsartaania sisältävää yhdistelmävalmistetta, joka on aikuisten eräänlaisen pitkäaikaisen (kroonisen) sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä lääke, sillä angioedeeman (ihonalaisen kudoksen nopea turpoaminen esim. kurkussa) riski on tavanomaista suurempi.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, angioedeeman riski saattaa olla tavanomaista suurempi:

• rasekadotriilia, joka on ripulin hoitoon käytettävä lääke

• elinsiirteen hyljintäreaktioiden estämiseen ja syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. temsirolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia)

• vildagliptiiniä, joka on diabeteksen hoitoon käytettävä lääke.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa etenkin, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa seuraavia lääkkeitä:

[...]

• kaliumlisiä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja ja muita lääkkeitä, jotka voivat suurentaa veressä olevan kaliumin määrää (esim. trimetopriimia ja kotrimoksatsolia bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon, siklosporiinia elinsiirteiden hyljintäreaktioiden estoon ja hepariinia, joka on verenohennuslääke veritulppien estoon).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2018
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	1. joulukuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30. tammikuuta 2019