

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant cilazapril, cilazapril / hydrochlorothiazide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des preuves disponibles, des données de la littérature et du mécanisme probable concernant le risque accru d'angio-œdème lié aux interactions pharmacodynamiques entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et l'association sacubitril/valsartan, le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR et la vildagliptine, le PRAC a considéré que ces interactions pharmacodynamiques sont des effets de classe des IEC. Par conséquent, les informations sur le produit du cilazapril et de l'association cilazapril/hydrochlorothiazide doivent être mises à jour afin d'informer les prescripteurs et les patients de ce problème, car il pourrait avoir des implications dans la prévention et la prise en charge des angio-œdèmes.

En outre, les données de la littérature, les preuves disponibles et le mécanisme probable suggèrent que les interactions pharmacodynamiques entre les IEC et la ciclosporine, l'héparine, le triméthoprim et l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole entraînant un risque accru d'hyperkaliémie sont un effet de classe des IEC. Par conséquent, les informations sur le produit du cilazapril et de l'association cilazapril/hydrochlorothiazide doivent être mises à jour afin d'informer les prescripteurs et les patients de ce problème, car il pourrait avoir des implications dans la prévention et la prise en charge de l'hyperkaliémie.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à for cilazapril, cilazapril / hydrochlorothiazide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le cilazapril, cilazapril / hydrochlorothiazide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant cilazapril, cilazapril / hydrochlorothiazide sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

La contre-indication suivante doit être ajoutée :

Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par cilazapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

- Rubrique 4.4

Hypersensibilité/angio-œdème

[...]

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de cilazapril. Le traitement par cilazapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

[...]

Kaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprim ou du cotrimoxazole (association triméthoprim/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5

Les informations suivantes relatives aux interactions doivent être ajoutées :

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

[...]

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par cilazapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérene ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de cilazapril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du cilazapril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

[...]

Notice

- Rubrique 2

Ne prenez jamais le cilazapril

Si vous avez pris ou prenez actuellement l'association sacubitril/valsartan, un médicament utilisé pour traiter un type d'insuffisance cardiaque au long cours (chronique) chez l'adulte, car le risque d'angio-œdème (gonflement rapide sous la peau dans une région telle que la gorge) est accru.

Si vous prenez l'un des médicaments qui suivent, le risque d'angio-œdème peut être accru :

- Le racécadotril, un médicament utilisé pour traiter la diarrhée ;
- Des médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'un organe transplanté et pour traiter le cancer (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus).
- La vildagliptine, un médicament utilisé pour traiter le diabète.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :

[...]

• Des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium et d'autres médicaments qui peuvent augmenter la quantité de potassium dans le sang (p. ex. le triméthoprim et le cotrimoxazole pour traiter des infections causées par des bactéries ; la ciclosporine, un médicament immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet d'un organe transplanté ; et l'héparine, un médicament utilisé pour fluidifier le sang afin d'éviter la formation de caillots)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de Octobre 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	01/12/2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	30/01/2019