

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za cilazapril i cilazapril/hidroklorotiazid, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju dostupnih dokaza, podataka iz literature i vjerojatnog mehanizma u pogledu povećanog rizika od angioedema povezanog s farmakodinamičkim interakcijama između inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) i sakubitrila/valsartana, racekadotril, mTOR inhibitora te vildagliptina, PRAC smatra da te farmakodinamičke interakcije predstavljaju učinak skupine ACE inhibitora. Stoga je potrebno ažurirati informacije o lijeku za cilazapril i cilazapril/hidroklorotiazid kako bi se liječnike propisivače i bolesnike upozorilo na taj problem jer on može imati implikacije na prevenciju i liječenje angioedema.

Nadalje, podaci iz literature, dostupni dokazi i vjerojatan mehanizam ukazuju na to da farmakodinamičke interakcije između ACE inhibitora i ciklosporina, heparina, trimetoprima i trimetoprima/sulfametoksazola koje povećavaju rizik od hiperkalijemije predstavljaju učinak skupine ACE inhibitora. Stoga je potrebno ažurirati informacije o lijeku za cilazapril i cilazapril/hidroklorotiazid kako bi se liječnike propisivače i bolesnike upozorilo na taj problem, jer on može imati implikacije na prevenciju i liječenje hiperkalijemije.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za cilazapril, cilazapril/hidroklorotiazid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) cilazapril, cilazapril/hidroklorotiazid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže cilazapril, cilazapril/hidroklorotiazid trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3

Potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje cilazaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

- Dio 4.4

Preosjetljivost/angioedem

[...]

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze cilazaprila. Liječenje cilazaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

[...]

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretičke koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretičke koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

- Dio 4.5

Potrebno je dodati sljedeće informacije o interakcijama:

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

[...]

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih cilazaprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se cilazapril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija cilazaprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

[...]

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Nemojte uzimati Cilazapril

Ako ste uzimali ili trenutno uzimate sakubitril/valsartan, koji se koristi za liječenje jedne vrste dugoročnog (kroničnog) zatajivanja srca u odraslih, jer je u tom slučaju povećan rizik od angioedema (naglo oticanje potkožnog tkiva na području kao što je vrat).

Ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, rizik od angioedema može biti povećan:

- racekadotril, koji se koristi za liječenje proljeva
- lijekove koji se koriste za sprječavanje odbacivanja presađenih organa i za liječenje raka (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus)
- vildagliptin, koji se koristi za liječenje šećerne bolesti

Osobito je važno da se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koji od sljedećih lijekova:

[...]

● nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij i druge lijekove koji mogu povećati količinu kalija u krvi (npr. trimetoprim i kotrimoksazol za bakterijske infekcije; ciklosporin, imunosupresijski lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja presađenih organa; i heparin, koji se koristi za razrjeđivanje krvi radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u listopadu 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	1. prosinca 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	30. siječnja 2019.