

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a cilazaprilra és a cilazapril/hidroklorotiazid kombinációra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A rendelkezésre álló bizonyítékok és a szakirodalomból származó adatok alapján, továbbá annak a lehetséges mechanizmusnak alapján, amely szerint az angioödéma kockázata – az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorok, valamint a szakubitril/valzartán, racekadotril, mTOR-gátlók és vildagliptin közötti farmakodinámiai interakciókkal összefüggően – megnövekszik, a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság (PRAC) megállapította, hogy ezek a farmakodinámiai interakciók az ACE-gátlók csoportjára jellemző hatások. Ennek megfelelően a cilazapril és a cilazapril/hidroklorotiazid kísérőiratait ki kell egészíteni a felíró orvosoknak és a betegeknek szóló, fentiekre vonatkozó tájékoztatással, tekintettel arra, hogy az angioödéma megelőzésében és kezelésében ennek fontos szerepe lehet.

Továbbá a szakirodalmi adatok, a rendelkezésre álló bizonyítékok és a lehetséges mechanizmus arra enged következtetni, hogy az ACE-gátlók és a ciklosporin, heparin, trimetoprim, trimetoprim/szulfametoxazol közötti farmakodinámiai interakciók, melyek a hyperkalaemia megnövekedett kockázatához vezetnek, az ACE-gátlók csoportjára jellemző hatások. Ennek megfelelően a cilazapril és a cilazapril/hidroklorotiazid kísérőiratait ki kell egészíteni a felíró orvosoknak és a betegeknek szóló, fentiekre vonatkozó tájékoztatással, tekintettel arra, hogy a hyperkalaemia megelőzésében és kezelésében ennek fontos szerepe lehet.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A cilazaprilra, cilazapril/hidroklorotiazid-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a cilazapril, cilazapril/hidroklorotiazid hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, cilazapril, cilazapril/hidroklorotiazidot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont

Az ellenjavallatokat ki kell egészíteni az alábbiakkal:

Szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása. A cilazapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd még 4.4. és 4.5 pont).

- 4.4 pont

Túlérzékenység/angioödéma

[...]

Az ACE-gátlók szakubitril/valzartán-nal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt. A szakubitril/valzartán-kezelést legkorábban 36 órával a cilazapril utolsó adagját követően szabad elkezdni. A cilazapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd 4.3. és 4.5 pont).

Az ACE-gátlók racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimus, everolimus, temszirolimus) és vildagliptinnal történő egyidejű alkalmazása az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (pl. a légutak vagy a nyelv duzzanata légzéskárosodással vagy anélkül) (lásd 4.5 pont). A racekadotril-, mTOR-gátló- (pl. szirolimus, everolimus, temszirolimus) és vildagliptin-kezelés megkezdésekor elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már ACE-gátló-kezelésben részesülnek.

[...]

Szérumkálium-szint

Az ACE-gátlók hyperkalaemiát okozhatnak, mivel gátolják az aldoszteron felszabadulását. Ez a hatás az ép vesefunkciójú betegeknél általában nem jelentős. Hyperkalaemia azonban kialakulhat károsodott vesefunkciójú betegeknél és/vagy káliumpótlók (beleértve a sópótlókat), káliummegtakarító diuretikumok, trimetoprim vagy ko-trimoxazol, más néven trimetoprim/szulfametoxazol alkalmazásakor, továbbá különösen aldoszteron-antagonisták vagy angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén. Az ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknél a káliummegtakarító diuretikumok és az angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni, továbbá a szérumkálium-szint és a vesefunkció monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

- 4.5 pont

Az interakciókra vonatkozó információkat ki kell egészíteni az alábbiakkal:

Az angioödéma kialakulásának kockázatát növelő gyógyszerek

Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása szakubitril/valzartán-nal ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.3. és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimus, everolimus, temszirolimus) és vildagliptinnal az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

[...]

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók

Bár a szérum káliumszintje általában a normáltartományon belül marad, egyes cilazaprillal kezelt betegeknél hyperkalaemia fordulhat elő. A káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), a káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók a szérum káliumszintjének jelentős növekedését válthatják ki. Elővigyázatosság szükséges a cilazapril egyéb, a szérumkálium-szintet növelő készítményekkel történő együttes alkalmazásakor is, így például a trimetoprimmel és ko-trimoxazolla (trimetoprim/szulfametoxazol) történő együttes alkalmazáskor, ugyanis ismert, hogy a trimetoprim káliummegtakarító diuretikumhoz, például az amiloridhoz hasonló hatást fejt ki. Ezért a cilazapril együttes adása az említett gyógyszerekkel nem ajánlatos. Amennyiben az együttadás indokolt, megfelelő óvatossággal és a szérum káliumszint gyakori monitorozása mellett kell ezeket alkalmazni.

Ciklosporin

Az ACE-gátlók ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkálium-szint monitorozása.

Heparin

Az ACE-gátlók heparinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkálium-szint monitorozása.

[...]

Betegtájékoztató

- 2. pont

Ne szedjen cilazaprilt

ha Ön szakubitril/valzartán-t (a krónikus szívelégtelenség kezelésére felnőtteknél alkalmazott gyógyszert) szed vagy szedett, mivel ilyenkor fokozott a kockázata az angioödéma (hirtelen fellépő duzzanat a bőr alatt, olyan területen, mint például a torok) kialakulásának.

ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, az angioödéma kialakulásának kockázata növekedhet:

- Racekadotril, a hasmenés kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- Olyan gyógyszerek, amelyeket az átültetett szervek kilökődésének megakadályozására, valamint daganatok kezelésére alkalmaznak (pl. temszirolimus, sziirolimus, everolimus).
- Vildagliptin, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi, nemrégiben szedte, vagy szedését tervezi:

[...]

- Káliumpótlók (beleértve a sópótlókat), káliummegtakarító diuretikumok és a vér káliumtartalmának emelkedését okozó egyéb gyógyszerek (például bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott trimetoprim és ko-trimoxazol; ciklosporin, amely az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására alkalmazott immunszuppresszív gyógyszer; és a heparin, ami a vérrögök kialakulásának megelőzésére szolgáló gyógyszer).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. októberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. december 1.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. január 30.