

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto cilazaprilio bei cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis turimais įrodymais, literatūros duomenimis ir tikėtiniu angioedemos mechanizmu, nagrinėjant su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių ir sakubitrilio / valsartano, racekadotrilio, mTOR inhibitorių ar vildagliptino farmakodinamine sąveika susijusią padidėjusią angioedemos riziką, *PRAC* priėjo nuomonės, kad ši farmakodinaminė sąveika yra AKF inhibitorių klasės poveikis. Dėl to būtina atnaujinti cilazaprilio bei cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio vaistinių preparatų informacinius dokumentus, norint apie tai supažindinti vaistus skiriančius gydytojus bei vaistus vartojančius pacientus, nes tai gali turėti įtakos angioedemos prevencijai ir gydymui.

Be to, literatūros duomenys, turimi įrodymai bei tikėtinas mechanizmas rodo, kad farmakodinaminė AKF inhibitorių ir ciklosporino, heparino, trimetoprimo bei trimetoprimo ir sulfametoksazolio derinio sąveika yra AKF inhibitorių klasės poveikis, dėl kurios padidėja hiperkalemijos rizika. Dėl to cilazaprilio bei cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio vaistinių preparatų informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti, norint apie tai supažindinti vaistus skiriančius gydytojus bei vaistus vartojančius pacientus, nes tai gali turėti įtakos hiperkalemijos prevencijai ir gydymui.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl cilazaprilio bei cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra cilazaprilio arba cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilazaprilio arba cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.3 skyrius

Kontraindikacija turi būti papildyta taip, kaip nurodyta toliau.

Vartojimas kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu. Cilazaprilio galima pradėti vartoti tik praėjus bent 36 valandoms po paskutinės sakubitrilio ir valsartano derinio dozės (taip pat žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 skyrius

Padidėjęs jautrumas / angioedema

[...]

Dėl padidėjusios angioedemos rizikos AKF inhibitorių draudžiama skirti kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu. Gydomo sakubitrilio ir valsartano deriniu negalima pradėti nepraėjus 36 valandoms po paskutinės cilazaprilio dozės. Gydomo cilazapriliu negalima pradėti nepraėjus 36 valandoms po paskutinės sakubitrilio ir valsartano derinio dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

AKF inhibitorių vartojimas kartu su racekadotriliu, mTOR inhibitoriais (pvz., sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ar vildagliptinu gali padidinti angioedemos pavojų (pvz., kvėpavimo takų arba liežuvio patinimo, lydimu kvėpavimo sutrikimo arba be jo) riziką (žr. 4.5 skyrių). AKF inhibitorių vartojančiam pacientui racekadotrilio, mTOR inhibitorių (pvz., sirolimuzo, everolimuzo, temsirolimuzo) ar vildagliptino skirti reikia atsargiai.

[...]

Kalio koncentracija kraujo serume

AKF inhibitoriai gali sukelti hiperkalemiją, nes jie slopina aldosterono išsiskyrimą. Iprastai pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, šis poveikis nėra reikšmingas. Vis dėlto hiperkalemija gali atsirasti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir (arba) kalio papildų (įskaitant druskos pakaitalus), kalį tausančių diuretikų, trimetoprimą arba kotrimoksazolą, taip pat žinomą kaip trimetoprimo ir sulfametoksazolo derinys, taip pat aldosterono antagonistų ar angiotenzino receptorių blokatorių vartojantiems pacientams. AKF inhibitorių vartojantiems pacientams kalį tausančių diuretikų ir angiotenzino receptorių blokatorių reikia skirti atsargiai bei reikia stebėti kalio koncentraciją kraujo serume bei inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).

4.5 skyrius

Informacija apie sąveiką turi būti papildyta taip, kaip nurodyta toliau

Vaistiniai preparatai, padidinantys angioedemos riziką. AKF inhibitorių vartoti kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu draudžiama, nes tai padidina angioedemos riziką (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

AKF inhibitorių vartojimas kartu su racekadotriliu, mTOR inhibitoriais (pvz., sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ar vildagliptinu gali padidinti angioedemos riziką (žr. 4.4 skyrių).

[...]

Kalį tausojantys diuretikai, kalio papildai arba kalio turintys druskos pakaitalai

Nors įprastai kalio koncentracija serume išlieka normos ribose, kai kuriems cilazapriliu gydytiems pacientams gali pasireikšti hiperkalemija. Kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, triamterenas arba amiloridas), kalio papildai arba kalio turintys druskos pakaitalai gali kraujo serume reikšmingai padidinti kalio koncentraciją. Cilazaprilį kartu su kitais kalio kiekį kraujo serume didinančiais vaistiniais preparatais, pvz., trimetoprimu ir kotrimoksazolu (trimetoprimo ir sulfametoksazolo deriniu) skirti reikia atsargiai, kadangi yra žinoma, kad trimetoprimas veikia kaip kalį tausojantis diuretikas, toks kaip amiloridas. Dėl to cilazaprilio skirti kartu su minėtais vaistiniais preparatais nerekomenduojama. Jeigu tokį derinį skirti reikia, tai daryti reikia atsargiai bei dažnai stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

Ciklosporinas

AKF inhibitorių vartojant kartu su ciklosporinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

Heparinas

AKF inhibitorių vartojant kartu su heparinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

[...]

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Cilazaprilio vartoti negalima

Jeigu vartojote arba šiuo metu vartojate sakubitrilo ir valsartano derinį, suaugusiųjų ilgalaikio (lėtinio) širdies nepakankamumo gydymui, nes yra padidėjęs angioedemos (staigaus patinimo po oda tokiose vietose kaip gerklė) pavojus.

Jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų, angioedemos rizika gali būti didesnė:

- racekadotrilio - viduriavimui gydyti vartojamo vaisto;
- vaistų, vartojamų norint užkirsti kelią persodinto organo atmetimui ir vėžiui gydyti (pvz., temsirolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo).
- vildagliptino – cukriniam diabetui gydyti vartojamo vaisto.

Visų pirma kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jei vartojate, neseniai vartojote arba galbūt vartojate bet kurį iš šių vaistų:

[...]

- kalio papildų (įskaitant druskos pakaitalus), kalį tausojančių diuretikų ir kitų vaistų, galinčių didinti kalio kiekį kraujyje (pvz., trimetoprimo ir kotrimoksazolo nuo bakterijų sukeltų infekcijų; ciklosporino, imunitetą slopinančio vaisto, vartojamo apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo; heparino – kraujui skystinti vartojamo vaisto, norint išvengti kraujo krešulių susidarymo).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 metų spalio mėnesio <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018-12-01
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019-01-30