

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par cilazaprila, cilazaprila/hidrohlortiazīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz pieejamajiem pierādījumiem, literatūrā publicētajiem datiem un iespējamo mehānismu attiecībā uz angioedēmas riska pieaugumu farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ starp angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un sakubitrilu/valsartānu, racekadotrilu, mTOR inhibitoriem un vildagliptīnu, PRAC uzskatīja, ka šī farmakodinamiskā mijiedarbība ir raksturīga AKE inhibitoru grupai. Tādēļ jāpapildina cilazaprila un cilazaprila/hidrohlortiazīda zāļu informācija, lai zāļu izrakstītājiem un pacientiem sniegtu informāciju par šo aspektu, jo šīs mijiedarbības dēļ var būt jāveic angioedēmas profilakse un ārstēšana.

Literatūrā publicētie dati, pieejamie pierādījumi un iespējamais mehānisms liecina, ka farmakodinamiskā mijiedarbība starp AKE inhibitoriem un ciklosporīnu, heparīnu, trimetoprimu un trimetoprimu/sulfametoksazolu, kas palielina hiperkaliēmijas risku, ir raksturīga AKE inhibitoru grupai. Tādēļ jāpapildina cilazaprila un cilazaprila/hidrohlortiazīda zāļu informācija, lai zāļu izrakstītājiem un pacientiem sniegtu informāciju par šo aspektu, jo šīs mijiedarbības dēļ var būt jāveic hiperkaliēmijas profilakse un ārstēšana.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par cilazaprilu, cilazaprilu/hidrohlortiazīdu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur cilazaprilu, cilazaprilu/hidrohlortiazīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur cilazaprilu, cilazaprilu/hidrohlortiazīdu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda kontrindikācija:

Lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu. Cilazaprila lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

- 4.4. apakšpunkts

Paaugstināta jutība/angioedēma

[...]

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ. Ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc cilazaprila pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar cilazaprilu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkuma ar elpošanas traucējumiem vai bez tiem) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Racekadotrila, mTOR inhibitoru (piemēram, sirolima, everolima, temsirolima) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsāk uzmanīgi.

[...]

Kālija līmenis serumā

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kuri lieto kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tai skaitā sāls aizvietotājus), kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kas pazīstams arī kā trimetoprimis/sulfametoksazols, un īpaši aldosterona antagonistus vai angiotensīna receptoru blokatorus, var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un angiotensīna receptoru blokatori pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jālieto piesardzīgi un jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Zāles, kas pastiprina angioedēmas risku

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

[...]

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji

Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar cilazaprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Piesardzība jāievēro arī tad, ja cilazaprilu lieto vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas paaugstina kālija līmeni serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo zināms, ka trimetoprima darbojas līdzīgi kā kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, amilorīds. Tādēļ cilazaprila kombinēšana ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.

Ciklosporīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar ciklosporīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Heparīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar heparīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

[...]

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Nelietojiet cilazaprilu šādos gadījumos

Ja esat lietojis vai pašlaik lietojat sakubitrilu/valsartānu – zāles, kuras lieto ilgstošas (hroniskas) sirds mazspējas ārstēšanai pieaugušajiem, jo ir palielināts angioedēmas (strauja zemādas pietūkuma, piemēram, rīkles apvidū) risks.

Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, var būt palielināts angioedēmas risks:

- **racekadotrilu – zāles, kuras lieto caurejas ārstēšanai;**
- **zāles, kuras lieto pārstādīta orgāna atgrūšanas novēršanai un vēža ārstēšanai (piemēram, temsirolimu, sirolimu, everolimu);**
- **vildagliptīnu – zāles, kuras lieto cukura diabēta ārstēšanai.**

Īpaši konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja pašlaik lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot kādas no šīm zālēm:

[...]

• Kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tai skaitā sāls aizvietotājus), kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus un citas zāles, kas var palielināt kālija daudzumu asinīs (piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai; ciklosporīnu – imunitāti nomācošu līdzekli, kuru lieto pārstādīta orgāna atgrūšanas novēršanai, un heparīnu – zāles, kuras lieto asins šķidrināšanai un trombu veidošanās novēršanai).

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2018. gada oktobra CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	01/12/2018
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	30/01/2019