

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor cilazapril, cilazapril/hydrochloorthiazide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de beschikbare gegevens, gegevens uit de literatuur en het waarschijnlijke mechanisme van het verhoogde risico op angio-oedeem gerelateerd aan farmacodynamische interacties tussen angiotensine-converterende-enzym (ACE)-remmers en sacubitril/valsartan, racecadotril, mTOR-remmers en vildagliptine, beschouwt het PRAC deze farmacodynamische interacties als zijnde klasse-effecten van ACE-remmers. De productinformatie van cilazapril en cilazapril/hydrochloorthiazide dient daarom aangepast te worden om voorschrijvers en patiënten te adviseren over dit onderwerp, omdat het gevolgen kan hebben voor de preventie en behandeling van angio-oedeem.

Daarnaast suggereren gegevens uit de literatuur, het beschikbare bewijs en het waarschijnlijke mechanisme dat de farmacodynamische interacties tussen ACE-remmers en ciclosporine, heparine, trimethoprim en trimethoprim/sulfamethoxazol, die leiden tot een verhoogd risico op hyperkaliëmie, een klasse-effect zijn van ACE-remmers. De productinformatie van cilazapril en cilazapril/hydrochloorthiazide dient daarom aangepast te worden om voorschrijvers en patiënten te adviseren over dit onderwerp, omdat het gevolgen kan hebben voor de preventie en behandeling van hyperkaliëmie.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor cilazapril, cilazapril/hydrochloorthiazide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die cilazapril, cilazapril/hydrochloorthiazide bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dienen te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die cilazapril, cilazapril/hydrochloorthiazide bevatten die op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3

De volgende contra-indicatie dient toegevoegd te worden:

Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met cilazapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

- Rubriek 4.4

Overgevoeligheid/angio-oedeem

[...]

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis cilazapril worden gestart. Behandeling met cilazapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

[...]

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

- Rubriek 4.5

De volgende informatie over interacties dient toegevoegd te worden:

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

[...]

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met cilazapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cilazapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van cilazapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Cilazapril niet gebruiken:

Als u sacubitril/valsartan, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een type langdurig (chronisch) hartfalen bij volwassenen, gebruikt of heeft gebruikt, omdat het risico op angio-oedeem (een snelle onderhuidse zwelling, op een plek zoals de keel) dan verhoogd is.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt kan het risico op angio-oedeem verhoogd zijn:

- Racecadotril, een geneesmiddel voor de behandeling van diarree;
- Geneesmiddelen die gebruikt worden om afstoting van een orgaantransplantaat te voorkomen en bij de behandeling van kanker (bijvoorbeeld temsirolimus, sirolimus, everolimus);
- Vildagliptine, een geneesmiddel voor de behandeling van diabetes.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, heeft gebruikt of mogelijk in de nabije toekomst gaat gebruiken:

[...]

- Kaliumsupplementen (inclusief zoutvervangers), kaliumsparende plasmiddelen en andere geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim en co-trimoxazol voor infecties veroorzaakt door bacteriën; ciclosporine, een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt dat gebruikt wordt om afstoting van een orgaantransplantaat te voorkomen; en heparine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het bloed te verdunnen om het vormen van bloedstolsels te voorkomen)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	1 december 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 januari 2019