

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za cilazapril in cilazapril/hidroklorotiazid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi razpoložljivih dokazov, podatkov iz literature in verjetnega mehanizma glede povečanega tveganja za angioedem, povezan s farmakodinamičnimi interakcijami med zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in kombinacijo sakubitril/valsartan, racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) in vildagliptinom, je odbor PRAC ocenil, da so te farmakodinamične interakcije učinek skupine zdravil zaviralcev ACE. Zato je treba posodobiti informacije o zdravilih cilazapril in cilazapril/hidroklorotiazid, da se o tem obvesti predpisovalce zdravila in bolnike, saj bi to lahko vplivalo na preprečevanje in obravnavo angioedema.

Poleg tega podatki iz literature, razpoložljivi dokazi in verjeten mehanizem kažejo, da so farmakodinamične interakcije med zaviralci ACE in ciklosporinom, heparinom, trimetoprimom in kombinacijo trimetoprim/sulfametoksazol, katerih posledica je povečano tveganje za hiperkaliemijo, učinek skupine zdravil zaviralcev ACE. Zato je treba posodobiti informacije o zdravilih cilazapril in cilazapril/hidroklorotiazid, da se o tem obvesti predpisovalce zdravila in bolnike, saj bi to lahko vplivalo na preprečevanje in obravnavo hiperkaliemije.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za cilazapril in cilazapril/hidroklorotiazid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo cilazapril in cilazapril/hidroklorotiazid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo cilazapril in cilazapril/hidroklorotiazid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.3

Dodati se mora naslednja kontraindikacija:

Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Cilazaprila se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

- Poglavje 4.4

Preobčutljivost/angioedem

[...]

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku cilazaprila. Zdravljenja s cilazaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

[...]

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

- Poglavje 4.5

Dodati je treba naslednje informacije o interakcijah:

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

[...]

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s cilazaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi cilazaprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija cilazaprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

[...]

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Ne jemljite cilazaprila

Če ste vzeli ali trenutno jemljete sakubitril/valsartan, zdravilo, ki se uporablja pri zdravljenju vrste dolgotrajnega (kroničnega) srčnega popuščanja pri odraslih, zaradi povečanega tveganja za angioedem (hitro otekanje pod kožo na predelu, kot je žrelo).

Če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, se lahko poveča tveganje angioedema:

- racekadotril, zdravilo za zdravljenje driske;
- zdravila za preprečevanje zavrnitve presajenih organov in za zdravljenje raka (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus);
- vildagliptin, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni.

Zlasti se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli od naslednjih zdravil:

[...]

- Prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in druga zdravila, ki lahko povečajo količino kalija v krvi (npr. trimetoprim in kotrimoksazol za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo bakterije; ciklosporin, imunosupresivno zdravilo za preprečevanje zavrnitve presajenih organov, in heparin, zdravilo, ki se uporablja za redčenje krvi za preprečevanje strdkov)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh: oktober 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	1. december 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	30. januar 2019