

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för cilazapril, cilazapril / hydroklortiazid dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på tillgängliga bevis, data från litteraturen och troliga mekanismer gällande den ökade risken för angioödem relaterad till farmakodynamiska interaktioner mellan ACE-hämmare och sakubitril/valsartan, racekadotril, mTOR (mammalian target of rapamycin)-hämmare och vildagliptin ansåg PRAC att dessa farmakodynamiska interaktioner är klasseffekter av ACE-hämmare. Produktinformationen för cilazapril och cilazapril / hydroklortiazid ska därför uppdateras för att informera förskrivare och patienter om denna risk eftersom de kan ha inverkan på förebyggande och behandling av angioödem.

Vidare tyder data från litteraturen, tillgängliga bevis och den troliga mekanismen på att de farmakodynamiska interaktionerna mellan ACE-hämmare och ciklosporin, heparin, trimetoprim och trimetoprim / sulfametoxazol, som resulterar i en ökad risk för hyperkalemi, är en klasseffekt av ACE-hämmare. Produktinformationen för cilazapril och cilazapril / hydroklortiazid ska därför uppdateras för att informera förskrivare och patienter om dessa problem eftersom de kan ha inverkan på förebyggande och behandling av hyperkalemi.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för cilazapril, cilazapril / hydroklortiazid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller cilazapril, cilazapril / hydroklortiazid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller cilazapril och cilazapril / hydroklortiazid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med cilazapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5)

- Avsnitt 4.4

Överkänslighet/angioödem

[...]

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av cilazapril. Behandling med cilazapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

[...]

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.5

Information om interaktion ska läggas till enligt följande:

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

[...]

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium.

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med cilazapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iakttas när cilazapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av cilazapril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

[...]

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Ta inte Cilazapril

Om du har tagit eller tar sakubitril/valsartan, ett läkemedel som används för att behandla en sorts långvarig (kronisk) hjärtsvikt hos vuxna, eftersom det ökar risken för angioödem (snabb svullnad under huden i ett område som t.ex. strupen).

Risken för angioödem kan öka om du tar något av följande läkemedel:

- Racekadotril, ett läkemedel som används för att behandla diarré;
- Läkemedel som används för att förhindra avstötning av transplanterade organ och mot cancer (t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus).
- Vildagliptin, ett läkemedel som används för att behandla diabetes.

Det är extra viktigt att du talar om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta något av följande läkemedel:

[...]

• Kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande urindrivande medel (diuretikum), och andra läkemedel som kan öka mängden kalium i ditt blod (t.ex. trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) mot infektioner som orsakas av bakterier; ciklosporin, ett immundämpande läkemedel som förhindrar avstötning av transplanterade organ; och heparin, ett läkemedel som används för att förtunna blodet för att förhindra blodproppar).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	1 december 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	30 januari 2019