

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) cilazaprilu a cilazapril / hydrochlorothiazidu, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě zhodnocení dostupných důkazů, údajů z literatury a pravděpodobného mechanismu týkajícího se zvýšeného rizika angioedému souvisejícího s farmakodynamickými interakcemi mezi inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a sakubitrilem / valsartanem, racekadotrilem, mTOR inhibitory a vildagliptinem má výbor PRAC za to, že tyto farmakodynamické interakce jsou účinky společnými pro celou třídu ACE inhibitorů. Vzhledem k možným důsledkům pro prevenci a léčbu angioedému mají být informace o přípravku cilazaprilu a cilazapril / hydrochlorothiazidu aktualizovány tak, aby o této problematice informovaly lékaře i pacienty.

Kromě toho údaje z literatury, dostupné důkazy a pravděpodobný mechanismus naznačují, že farmakodynamické interakce mezi ACE inhibitory a cyklosporinem, heparinem, trimethoprimem a trimethoprimem / sulfamethoxazolem vedoucí ke zvýšenému riziku hyperkalémie jsou účinkem společným pro třídu ACE inhibitorů. Vzhledem k možným důsledkům pro prevenci a léčbu hyperkalémie, mají být informace o přípravku cilazaprilu a cilazapril / hydrochlorothiazidu aktualizovány s cílem poskytnout lékařům a pacientům informace o této problematice.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se cilazaprilu, cilazapril / hydrochlorothiazidu, skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících cilazaprilu, cilazapril / hydrochlorothiazidu, zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem cilazaprilu, cilazaprilu / hydrochlorothiazid, nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Má být doplněna následující kontraindikace:

Souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Cilazapril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

- Bod 4.4

Hypersenzitivita / angioedém

[...]

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem / valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce cilazaprilu. Léčbu cilazaprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

[...]

Sérové kalium

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

- Bod 4.5

Mají být doplněny následující informace o interakci:

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

[...]

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě cilazapilem objevit hyperkalémie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání cilazaprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace cilazaprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

[...]

Příbalová informace

- Bod 2

Neužívejte cilazapril

pokud jste užíval(a) nebo v současnosti užíváte sakubitril / valsartan, léčivý přípravek k léčbě dlouhodobého (chronického) srdečního selhání u dospělých, protože zvyšuje riziko angioedému (náhlý podkožní otok např. v krku).

Pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků, je zde zvýšené riziko vzniku angioedému:

- **Racekadotril, léčivý přípravek k léčbě průjmu;**
- **Léčivé přípravky k vyloučení odmítnutí transplantovaného orgánu a k léčbě nádorového onemocnění (např. temsirolimus, sirolimus, everolimus);**
- **Vildagliptin, léčivý přípravek k léčbě diabetu (cukrovky).**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména tehdy, pokud užíváte, pokud jste v nedávné době užíval(a) nebo pokud možná budete užívat některé z následujících přípravků:

[...]

- **Doplňky stravy obsahující draslík (včetně náhražek soli), draslík šetřící diuretika a jiné přípravky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi (např. trimethoprim a kotrimoxazol k léčbě bakteriálních infekcí; cyklosporin – léčivo k potlačení imunitní odpovědi, aby nedošlo k odmítnutí transplantovaného orgánu; a heparin - léčivo k ředění krve, aby nedošlo ke vzniku krevních sraženin).**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	1. prosince 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem registračního rozhodnutí):	30. ledna 2019