

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per cilazapril, cilazapril/idroclorotiazide, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base delle evidenze disponibili, dei dati della letteratura e del possibile meccanismo relativo all'aumento del rischio di angioedema correlato alle interazioni farmacodinamiche tra gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) e sacubitril/valsartan, racecadotril, inibitori di mTOR e vildagliptin, il PRAC ha ritenuto tali interazioni effetti della classe degli ACE-inibitori. Pertanto, le informazioni sul medicinale relative a cilazapril e cilazapril/idroclorotiazide dovranno essere aggiornate per avvertire prescrittori e pazienti di questo problema, in quanto potrebbe avere implicazioni sulla gestione e la prevenzione dell'angioedema.

Inoltre, i dati della letteratura, le evidenze disponibili e il possibile meccanismo suggeriscono che le interazioni farmacodinamiche tra ACE-inibitori e ciclosporina, eparina, trimetoprim e trimetoprim/sulfametossazolo che determinano un aumento del rischio di iperkaliemia sono un effetto della classe degli ACE-inibitori. Pertanto, le informazioni sul medicinale relative a cilazapril e cilazapril/idroclorotiazide dovranno essere aggiornate per avvertire prescrittori e pazienti di questo problema, in quanto potrebbe avere implicazioni sulla gestione e la prevenzione dell'iperkaliemia.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione /delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su cilazapril e cilazapril/idroclorotiazide, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i cilazapril e cilazapril/idroclorotiazide sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio del/i medicinale/i oggetto di questa valutazione del singolo PSUR deve essere variata. Nella misura in cui altri medicinali contenenti cilazapril e cilazapril/idroclorotiazide fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

Controindicazione da aggiungere come di seguito indicato:

Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan
Cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

- Paragrafo 4.4

Ipersensibilità/angioedema

[...]

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di cilazapril. Il trattamento con cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

[...]

Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.5

Informazioni sull'interazione da aggiungere come di seguito indicato:

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

[...]

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con cilazapril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare cilazapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di cilazapril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

[...]

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Non prenda Cilazapril

Se ha assunto o sta assumendo sacubitril/valsartan, un medicinale usato per trattare un tipo di insufficienza cardiaca a lungo termine (cronica) negli adulti, in quanto ciò aumenta il rischio di angioedema (rapido rigonfiamento sotto la pelle in zone come la gola).

Se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, il rischio di angioedema può essere aumentato.

- Racecadotril, un medicinale usato per trattare la diarrea.

- Medicinali usati per prevenire il rigetto di organi trapiantati e per trattare il cancro (come temsirolimus, sirolimus, everolimus).

• **Vildagliptin, un medicinale usato per trattare il diabete.**

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

[...]

Integratori del potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio e altri medicinali che potrebbero aumentare la quantità di potassio presente nel sangue (come trimetoprim e cotrimoxazolo per trattare infezioni provocate da batteri; ciclosporina, un medicinale immunosoppressore usato per prevenire il rigetto degli organi trapiantati; ed eparina, un medicinale usato per fluidificare il sangue e prevenire la formazione di coaguli)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	01 dicembre 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 gennaio 2019