

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para captopril/hidroclorotiazida, as conclusões científicas são as seguintes:

Um sinal de risco acrescido do angioedema com uso concomitante de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os inibidores alvo da rapamicina nos mamíferos (mammalian target of rapamycin, mTOR) foi analisado ao longo deste relatório periódico de atualização de segurança (Periodic Safety Update Report, PSUR). Os inibidores de ECA, assim como os inibidores de mTOR, são conhecidos por causarem angioedema. Um estudo retrospectivo de um único centro relatou uma incidência mais elevada do angioedema quando ambos os tipos de medicamentos foram utilizados em comparação com um inibidor de ECA isolado ou um inibidor de mTOR isolado em doentes que se submetem a transplante renal (Mahe, 2007). Num estudo prospetivo aletorizado com doentes hipertensos de longo prazo, ocorreram 13 episódios de angioedema, todos no grupo de doentes administrados com everolimus e tratados concomitantemente com um inibidor de ECA (Stallone, 2004). Os autores sugeriram uma interação sinérgica dependente da dose, uma vez que o angioedema foi observado somente quando as doses completas de ambos os medicamentos foram utilizadas e os doentes toleraram doses mais baixas destes medicamentos sem o reaparecimento do angioedema. Cinco relatórios de caso e duas séries de casos relatam o uso concomitante de inibidores de ECA e os inibidores de mTOR e o angioedema foram identificados mais tarde na literatura, relatando todos uma relação temporal plausível. Tendo em vista a evidência acumulada na interação entre estes dois tipos de medicamentos, o PRAC considerou que os doentes que tomam concomitantemente inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus) e inibidores de ECA podem ter o risco acrescido para o angioedema e esta informação deve ser incluída na informação de produto (IP) dos medicamentos que contêm captopril/ hidroclorotiazida.

Os resultados de um estudo sem intervenção, baseado em controlo de casos populacionais, realizado para determinar se a prescrição de cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim) com um bloqueador de recetores do inibidor de ECA ou da angiotensina esteve associada à morte repentina, foram publicados durante o período de relatório (Fralick, 2014). A análise preliminar examinou a morte repentina no prazo de sete dias de uma prescrição em ambulatório de cotrimoxazol, ciprofloxacina, norfloxacina, nitrofurantoína ou amoxicilina devido a infeção do trato urinário. Os autores concluíram que em doentes mais velhos que recebem inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador de recetor da angiotensina, cotrimoxazol esteve associada a um risco acrescido de morte repentina, e sugerem que esta associação reflete a morte repentina causada por hipercalemia induzida por cotrimoxazol num grupo de doentes vulneráveis. Não foi observado nenhum risco acrescido com os outros antibióticos. Um número de limitações deste estudo tem impacto na capacidade de interpretação dos resultados. Uma busca na base de dados de segurança de um dos MAH identificou três casos para captopril monocomponente e de um para outro inibidor do ECA, em uso concomitante com o cotrimoxazol, todos misturados. Os inibidores do trimetoprim e ECA são conhecidos por induzir hipercalemia e não pode ser excluído um efeito aditivo que conduz a hipercalemia grave. O PRAC considerou que a evidência disponível, quando limitada, suporta uma associação causal para uma interação entre o trimetoprim ou o cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) e um inibidor de ECA que conduz a hipercalemia grave. O PRAC recomenda assim adicionar estes antibióticos aos exemplos de fatores de risco no aviso existente em hipercalemia e refletir a interação na seção 4.5 do Resumo das Características do Medicamento.

Assim, à luz dos dados apresentados nos PSUR revistos, o PRAC considerou que foram contempladas as alterações à informação dos medicamentos contendo captopril/hidroclorotiazida.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a captopril/hidroclorotiazida, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) captopril/hidroclorotiazida se

mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm captopril/hidroclorotiazida estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

[Deve ser adicionado um aviso conforme se segue]

Hipersensibilidade/angioedema:

Uso concomitante de inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Os doentes que tomam concomitantemente inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus) a terapêutica pode aumentar o risco de angioedema (p. ex., inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (consultar a secção 4.5).

[Deve ser revisto um aviso conforme se segue]

Hipercalcemia:

A hipercalcemia pode ocorrer durante o tratamento com um inibidor de ECA. Doentes em risco de desenvolverem hipercalcemia incluem aqueles com insuficiência renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo ou aqueles que usam concomitantemente diuréticos economizadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio; ou doentes que tomam outras substâncias ativas associadas a aumentos de potássio sérico (p. ex., heparina, **cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol**). Se o uso concomitante dos agentes acima mencionados for considerado adequado, é recomendada a monitorização regular do potássio sérico (consultar a seção 4.5).

- Secção 4.5

[Devem ser adicionados avisos conforme se segue]

Inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Os doentes em terapêutica concomitante com inibidores de mTOR podem ter risco acrescido de angioedema (consultar a secção 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Os doentes que tomam concomitantemente cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) podem ter risco acrescido de hipercalcemia (consultar a secção 4.4).

Folheto Informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

[Deve ser adicionado um aviso conforme se segue]

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar <nome do produto>:

[...]

Se estiver a tomar alguns dos seguintes medicamentos, o risco de angioedema (inchaço rápido sob a pele em zonas como a garganta) é acrescido:

- sirolimus, everolimus e outros medicamentos que pertencem à classe dos inibidores de mTOR (utilizados para evitar a rejeição de órgãos transplantados)

[...]

Outros medicamentos e <nome do produto>

[Os avisos devem ser adicionados e/ou revistos como se segue]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

[...]

Isto aplica-se em particular se estiver também a tomar:

[...]

- Medicamentos utilizados com maior frequência para evitar a rejeição de órgãos transplantados (sirolimus, everolimus e outros medicamentos que pertencem à classe dos inibidores de mTOR). Consulte a secção “Advertências e precauções”.

- Suplementos de potássio ou substitutos de sal que contêm potássio, diuréticos (comprimidos de água, em particular os conhecidos como economizadores de potássio), outros medicamentos que podem aumentar o potássio no seu organismo (tal como a heparina **e o cotrimoxazol também conhecido como trimetoprim/sulfametoxazol**).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh dedezembro de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	28 de janeiro de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	23 de março de 2017