

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 cilazapril, cilazapril / hidroclorotiazida, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base na evidência disponível, dados da literatura e os mecanismos prováveis relativos ao aumento do risco de angioedema relacionado com interações farmacodinâmicas entre os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e sacubitril / valsartan, racecadotril, inibidores mTOR e vildagliptina, o PRAC considerou que estas interações farmacodinâmicas são efeitos de classe dos inibidores da ECA. Como tal, a informação do produto de cilazapril e cilazapril / hidroclorotiazida devem ser atualizadas para alertar os prescritores e os doentes desta questão, dado que pode ter implicações na prevenção e no controlo do angioedema.

Além disso, dados da literatura, a evidência disponível e os mecanismos prováveis sugerem que as interações farmacodinâmicas entre os inibidores da ECA e ciclosporina, heparina, trimetoprim e trimetoprim / sulfametoxazol, que resultem num risco aumentado de hipercaliemia, são um efeito de classe dos inibidores da ECA. Como tal, a informação do produto de cilazapril e cilazapril / hidroclorotiazida devem ser atualizadas para alertar os prescritores e os doentes desta questão, dado que pode ter implicações na prevenção e no controlo da hipercaliemia.

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 cilazapril, cilazapril / hidroclorotiazida, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) cilazapril, cilazapril / 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 cilazapril, cilazapril / hidroclorotiazida estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

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 Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

Uma contraindicação deve ser adicionada da seguinte forma:

No uso concomitante com sacubitril / valsartan, cilazapril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5).

- Secção 4.4

Hipersensibilidade / angioedema

[...]

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril / valsartan é contraindicado devido ao aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril / valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de cilazapril. O tratamento com cilazapril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar o racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina num doente que já tome um inibidor da ECA.

[...]

Potássio sérico

Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia devido à inibição da libertação de aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal. No entanto, pode ocorrer hipercaliemia em doentes com insuficiência renal e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio, trimetoprim ou cotrimoxazol, também conhecidos por trimetoprim / sulfametoxazol e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. Em doentes tratados com inibidores da ECA, os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser usados com precaução, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

- Secção 4.5

Informação sobre interação deve ser adicionada da seguinte maneira:

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril / valsartan é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

[...]

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com cilazapril. Os diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos do potássio sérico. Deve-se ter cuidado também quando o cilazapril é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pois sabe-se que o trimetoprim atua como um diurético poupador de potássio como o amilorida. Por isso, a associação de cilazapril com os fármacos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, devem ser utilizados com precaução e monitorizar frequentemente o potássio sérico.

Ciclosporina

Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Heparina

Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

[...]

Folheto Informativo

- Secção 2

Não tome Cilazapril

Se tomou ou está a tomar sacubitril / valsartan, um medicamento utilizado em adultos para tratar um tipo de insuficiência cardíaca de longa duração (crónica), porque aumenta o risco de angioedema (inchaço rápido sob a pele numa área como a garganta).

Se está a tomar algum dos seguintes medicamentos, o risco de angioedema pode estar aumentado:

- Racecadotril, um medicamento utilizado no tratamento da diarreia;
- Medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados e para o cancro (por exemplo, temsirolímus, sirolímus, everolímus).
- Vildagliptina, um medicamento utilizado para tratar a diabetes.

Em particular, fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar algum dos seguintes medicamentos:

[...]

- Suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio e outros medicamentos que podem aumentar a quantidade de potássio no seu sangue (por exemplo trimetoprim e cotrimoxazol para infeções causadas por bactérias; ciclosporina, um medicamento imunossupressor usado para prevenir a rejeição de

órgãos transplantados; e heparina, um medicamento usado para diluir o sangue para prevenir coágulos)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	1 de dezembro de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de janeiro de 2019