

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru cilazapril, cilazapril/hidroclorotiazidă, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza dovezilor disponibile, datele din literatura de specialitate și mecanismul probabil privind creșterea riscului de angioedem în legătură cu interacțiunile farmacodinamice dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și sacubitril/valsartan, racecadotril, inhibitorii mTOR și vildagliptin, PRAC a considerat că aceste interacțiuni farmacodinamice sunt efectele de clasă ale inhibitorilor ECA. Prin urmare, informațiile despre produs cu cilazapril și cilazapril/ hidroclorotiazidă trebuie să fie actualizate pentru a informa medicii și pacienții în legătură cu această problemă, deoarece ar putea avea implicații pentru prevenirea și tratamentul angioedemului.

Mai mult, datele din literatură, dovezile disponibile și mecanismul probabil sugerează că interacțiunile farmacodinamice dintre inhibitorii ECA și ciclosporină, heparină, trimetoprim și trimetoprim/ sulfametoxazol care au ca rezultat un risc crescut de hiperkaliemie sunt un efect de clasă al inhibitorilor ECA. Prin urmare, informațiile despre produs cu cilazapril și cilazapril/hidroclorotiazidă trebuie actualizate pentru a oferi consultanță medicilor și pacienților din această problemă, deoarece ar putea avea implicații în prevenirea și gestionarea hiperkaliemiei.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cilazapril, cilazapril/hidroclorotiazidă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentelor care conțin cilazapril, cilazapril/hidroclorotiazidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin cilazapril, cilazapril / hidroclorotiazidă sau care fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- pct. 4.3

O contraindicație trebuie adăugată după cum urmează:

Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Cilazaprilul nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

- pct. 4.4

Hipersensibilitate/angioedem

[...]

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de cilazapril. Tratamentul cu cilazapril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

[...]

Potasiu seric

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5).

- pct. 4.5

Trebuie adăugate informațiile privind interacțiunea, după cum urmează:

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

[...]

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu cilazapril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când cilazaprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea cilazaprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Heparina

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

[...]

Prospect

- Punctul 2

Nu luați Cilazapril

Dacă ați luat sau luați în prezent sacubitril/valsartan, un medicament utilizat pentru tratarea unui tip de insuficiență cardiacă (cronică) de lungă durată la adulți, deoarece riscul de angioedem (umflare rapidă sub piele într-o zonă cum ar fi gâtul) este crescut.

Dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, riscul de angioedem poate fi crescut:

- Racecadotril, un medicament utilizat pentru tratarea diareii;
- Medicamente utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de organ și pentru cancer (de exemplu, temsirolimus, sirolimus, everolimus).
- Vildagliptin, un medicament utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat.

În special, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua oricare dintre următoarele medicamente:

[...]

• Suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul și alte medicamente care pot crește cantitatea de potasiu din sânge (de exemplu, trimetoprim și cotrimoxazol pentru infecțiile cauzate de bacterii, ciclosporină, un medicament imunosupresor utilizat pentru a preveni respingerea transplantului de organe; și heparină, un medicament folosit pentru a elimina sângele pentru a preveni formarea de cheaguri).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Octombrie 2018 ședința CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	1 decembrie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	30 ianuarie 2019