

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Vascace Plus und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Vascace Plus ist eine Kombination aus Cilazapril (ein Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms/ACE-Hemmer) und Hydrochlorothiazid (ein Thiazid-Diuretikum). Vascace Plus wird angewendet zur Behandlung von Hypertonie bei Patienten, die auf die jeweils einzeln verabreichten Komponenten nicht zufriedenstellend ansprechen.

Vascace Plus wurde aufgrund von voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung des Arzneimittels in die Liste der Arzneimittel für eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufgenommen. Der CHMP prüfte eine Reihe voneinander abweichender Passagen in der Produktinformation.

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug als harmonisierten Text folgenden Wortlaut vor: „*Vascace Plus ist angezeigt zur Behandlung von Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch Cilazapril allein oder Hydrochlorothiazid allein nicht adäquat eingestellt ist und bei denen die Verabreichung der einzelnen Komponenten in demselben Verhältnis zu einer Stabilisierung geführt hat.*“

Dieser Wortlaut der Anwendungsgebiete für Vascace Plus war in zahlreichen EU-Staaten identisch.

Ein Diuretikum wie Hydrochlorothiazid erhöht die Wirksamkeit des ACE-Hemmers durch Anregung des Renin-Angiotensin-Systems und Verschiebung des hypertonen Zustands zu einer stärker reninabhängigen Störung.

Zur Stützung der vorgeschlagenen Indikation legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vier placebokontrollierte klinische Studien vor, die von Roche finanziert und an 2 084 Bluthochdruckpatienten durchgeführt wurden. Von diesen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck im Sitzen: 95 – 115 mmHg) wurden 1 027 Patienten mit der Cilazapril/Hydrochlorothiazid-Kombination, 453 Patienten mit Cilazapril allein und 366 Patienten mit Hydrochlorothiazid allein behandelt; 238 Patienten erhielten Placebo. Mehr als 600 Patienten erhielten die Cilazapril/Hydrochlorothiazid-Kombination über mindestens sechs Monate, und etwa 200 Patienten wurden mit der Kombination über ein Jahr oder länger behandelt.

Neben den Patienten, die an diesen klinischen Studien teilnahmen, wurde die Wirksamkeit der Kombination auch bei 1 297 Patienten im Rahmen des ursprünglichen Antrags auf Zulassung eines neuen Arzneimittels für die Cilazapril-Monotherapie beurteilt, die mit Cilazapril und unterstützend mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Die Beurteilung der antihypertensiven Wirkung der Kombination im Rahmen dieser Studien ergab, dass die Ergänzung eines Cilazapril-Regimes durch Hydrochlorothiazid zu einer stärkeren Senkung des diastolischen Blutdrucks im Sitzen (SDBP) führte.

In einer Studie (Prüfplan Nr. N2960C) konnte bei den Patienten vor der Ergänzung durch Hydrochlorothiazid eine Gesamtsenkung des SDBP um 4,3 mmHg und nach der Ergänzung durch Hydrochlorothiazid um 11,1 mmHg erzielt werden.

Darüber hinaus wurde speziell an älteren Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie eine randomisierte, verblindete, multizentrische Langzeitstudie mit Parallelgruppendesign durchgeführt. In diese Studie wurden insgesamt 214 Patienten (im Alter von 64 bis 81 Jahren) eingeschlossen. Von diesen waren 108 Patienten zunächst mit Cilazapril und 106 Patienten mit Hydrochlorothiazid behandelt worden, von denen wiederum 68 Patienten auf die Monotherapie mit Cilazapril und 70 Patienten auf Hydrochlorothiazid angesprochen hatten. Die 76 Patienten, die nicht auf die Behandlungen ansprachen, erhielten die Kombinationstherapie. Die antihypertensive Wirkung wurde

in der Gruppe unter der Kombinationstherapie über die Dauer dieser Langzeitstudie aufrecht erhalten und entsprach in ihrer Größenordnung derjenigen, die nach den ersten Wochen unter der kombinierten Cilazapril/Hydrochlorothiazid-Therapie ohne Toleranzentwicklung für die Therapie zu beobachten war. Die Größenordnung der antihypertensiven Wirkung der Kombination in der Spitze (d. h. 15 mmHg) führte zu keiner erhöhten Inzidenz hypotonischer Ereignisse, die bei älteren Patienten bedenklich sein könnten.

Darüber hinaus legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die veröffentlichten Studien vor, in denen die Kombination von Cilazapril und Hydrochlorothiazid beurteilt wurde: Pordy *et al.* (1995; 1994), Martina *et al.* (1994), Yodfat *et al.* (1994) und Sanchez (1989).

Der CHMP stellte fest, dass die Substitution der freien Kombination der Wirkstoffe in derselben Dosierung aufgrund der langjährigen Erfahrung mit der gleichzeitigen Anwendung eine zulässige Indikation darstellt. Auch die zusätzliche Gabe zu Cilazapril ist zulässig, da die Hydrochlorothiazid-Dosis gering und als Initialdosis im Rahmen einer Kombinationstherapie bei Patienten, die nicht auf ACE-Hemmer ansprechen, geeignet ist. Zudem liegen einige Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten vor, die nicht auf eine Cilazapril-Monotherapie ansprachen. Darüber hinaus vertrat der CHMP die Auffassung, dass eine zusätzliche Gabe zu Hydrochlorothiazid und eine Verabreichung an Patienten, die nicht auf Hydrochlorothiazid ansprechen, nicht zulässig ist, da bei der feststehenden Kombination Cilazapril lediglich in der höchsten Dosierung vorliege, und die Dosis mit einzelnen Komponenten gesteigert werden müsse.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen billigte der CHMP folgenden harmonisierten Wortlaut für das Anwendungsgebiet: „*Vascace Plus ist angezeigt zur Behandlung von Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch Cilazapril allein nicht adäquat eingestellt ist.*“

Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass die Dosierungen Cilazapril 5 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie, deren Blutdruck sich unter Cilazapril allein nicht normalisierte, zu einer stärkeren Senkung des Blutdrucks führen als jede der einzelnen Komponenten für sich genommen.

Um die vorgeschlagene Dosierung (5 mg Cilazapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) zu rechtfertigen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten mehrerer placebokontrollierter, randomisierter Studien vor. Diese wurden an Patienten durchgeführt, die in eine von mehreren Behandlungsgruppen – Cilazapril 0,5 mg, 1,0 mg oder 2,5 mg und Hydrochlorothiazid 6,25 mg, 12,5 mg oder 25 mg allein oder in Kombination – randomisiert wurden. Die niedrigste Dosis, die eine signifikante Wirkung zeigte, war die Dosis 2,5/6,25 mg.

Die Empfehlung einer einmal täglichen Verabreichung stützt sich auf den Befund, dass eine scheinbar subtherapeutische Dosis Hydrochlorothiazid in Kombination mit Cilazapril zu einer Potenzierung der antihypertensiven Wirkung führt.

Eine Verdoppelung der Initialdosis (5,0 mg Cilazapril/12,5 mg Hydrochlorothiazid) resultierte in einer weiteren Steigerung der Wirksamkeit.

Die Auswertung einzelner Studien ließ darauf schließen, dass praktisch alle mit 25 mg Hydrochlorothiazid verabreichten Cilazapril-Dosen eine vergleichbare Wirkung auf die Blutdruck-Tiefstwerte haben.

Vor dem Hintergrund dieser Daten stellt die Kombination von Cilazapril 5 mg mit Hydrochlorothiazid 12,5 mg einmal täglich eine rationale klinische Entscheidung bei Patienten dar, deren Blutdruck sich unter Cilazapril-Monotherapie nicht normalisiert.

Der CHMP billigte folgenden harmonisierten Wortlaut für die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: „*Die Dosis von Vascace Plus beträgt eine Tablette (5,0 mg Cilazapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) einmal täglich.*“

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In Bezug auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde in den meisten Ländern der Wortlaut des Core Data Sheet (CDS, Referenzsicherheitsinformation des Unternehmens) in diesem Abschnitt der SPC verwendet. Der CHMP vereinbarte folgenden Wortlaut: „*Ist bei Patienten mit stark eingeschränkter*

Nierenfunktion eine gleichzeitige Behandlung mit Diuretika erforderlich, sollte für die Anwendung mit Cilazapril eher ein Schleifendiuretikum als ein Thiazid-Diuretikum gewählt werden. Daher wird Vascace Plus für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).“

Patienten mit Leberzirrhose

Die Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Leberzirrhose/eingeschränkter Leberfunktion unterschieden sich zwischen den Mitgliedstaaten (MS) erheblich. In mehreren Ländern enthielt Abschnitt 4.2 keinerlei Angaben zu dieser Patientengruppe. In anderen Ländern enthielt der Abschnitt eine modifizierte Angabe, die sich ebenfalls auf eine eingeschränkte Leberfunktion bezog, oder Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion stellten eine Gegenanzeige dar.

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen eingeschränkter Leberfunktion, Herz-Kreislauf-Funktion und arterieller Hypertonie ist äußerst komplex. Eine Behandlung ist schwierig und eher selten, da Zirrhosepatienten zu niedrigem Blutdruck neigen. Eine Kombinationstherapie mit Antihypertensiva ist selten erforderlich. Aufgrund der therapeutischen Eigenschaften von Cilazapril ist bei der Behandlung mit großer Vorsicht vorzugehen, und es wurde ein Verweis auf Abschnitt 4.4 ergänzt.

Der CHMP vereinbarte folgenden Wortlaut: *„Da es bei Patienten mit Leberzirrhose, die mit ACE-Hemmern in einer Standarddosis behandelt werden, zu signifikanter Hypotonie kommen kann, ist eine vorsichtige Dosissteigerung jeder einzelnen Komponente erforderlich, falls Patienten mit Leberzirrhose eine Behandlung mit Cilazapril und Hydrochlorothiazid benötigen sollten (siehe Abschnitt 4.4)“.*

Ältere Patienten

In der SPC mehrerer Länder wurde ein identischer oder leicht modifizierter Wortlaut verwendet. Da eine Anwendung der feststehenden Kombination zu Beginn der Behandlung nicht vorgesehen ist, billigte der CHMP folgenden Wortlaut: *„In klinischen Studien waren die Wirksamkeit und Verträglichkeit von gleichzeitig verabreichtem Cilazapril und Hydrochlorothiazid bei älteren und jüngeren Patienten mit Hypertonie vergleichbar, obgleich pharmakokinetische Daten zeigen, dass die Clearance beider Komponenten bei älteren Patienten vermindert ist (siehe Abschnitt 5.2).“*

Kinder

Der CHMP vereinbarte, dass die Anwendung von Vascace Plus bei Kindern nicht empfohlen werden kann.

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte die Anzahl der Gegenanzeigen in den SPC der Mitgliedstaaten und erklärte Folgendes:

- Die Gegenanzeigen waren gelegentlich eher *relativ* als *absolut*. In einigen SPC wurden relative Gegenanzeigen eher in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) als in Abschnitt 4.3 aufgeführt;
- bestimmte Gegenanzeigen wurden einzig aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit in bestimmten Patientengruppen aufgeführt;
- Erkrankungen, für die Vascace Plus nicht als Behandlung empfohlen wird (z. B. Hyperaldosteronismus), und weniger das Verursachen bestimmter Schädigungen wurden als „Gegenanzeigen“ aufgeführt.

Laut der Empfehlung der Arbeitsgruppe „Pharmakovigilanz“ (PhVWP) sind ACE(Angiotensin konvertierendes Enzym)-Hemmer darüber hinaus im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert, jedoch nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft oder in der Stillzeit. Der CHMP kam überein, den Text *„in der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)“* in diesem Abschnitt zu *„im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)“* zu ändern.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unterschieden sich zwischen den Mitgliedstaaten in Bezug auf die Detailebene.

Die Warnhinweise einiger MS enthielten zusätzliche Angaben über das Risiko im Hinblick auf Hypotonie, renovaskuläre Hypertonie/Nierenarterienstenose, Nierentransplantation, Anwendung bei gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz, Anämie, Husten, bestimmte Ethnien, primären Aldosteronismus und Doping.

In Bezug auf Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Cilazapril schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Wortlaut vor, der weitgehend dem der kürzlich harmonisierten Produktinformation für Vascace entspricht.

Zur Stützung seines Vorschlags bezüglich Abschnitt 4.4 legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Übersichtsarbeiten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von ACE-Hemmern und Thiazid-Diuretika aus der wissenschaftlichen Literatur vor:

- Aronson JK (Hg.). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 2006.
- Sweetman SC (Hg.), *Martindale: The Complete Drug Reference* 36. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Accessed Sep-Nov 2009)

Manche SPC enthielten unter der Überschrift „Hypotonie“ Warnhinweise bezüglich der Anwendung von Anästhetika. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, einen separaten Warnhinweis zu diesem Punkt in Abschnitt 4.4 aufzunehmen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug die Aufnahme eines Warnhinweises zu Hypotonie und eingeschränkter Nierenfunktion infolge einer Kombinationstherapie mit Cilazapril und Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Nierenarterienstenose vor.

Der CHMP ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die SPC für Vascace Plus mit der genehmigten SPC von Vascace in Einklang zu bringen und billigte den harmonisierten Wortlaut für diesen Unterabschnitt.

Angioödem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, die Symptome des Angioödems weniger ausführlich als in einigen derzeitigen SPC zu beschreiben und den Terminus „akutes oropharyngeales Ödem und Obstruktion der Atemwege“ (wie in der Übersichtsarbeit von Meyler) zu verwenden. Der vorgeschlagene Text beinhaltete eine allgemeine Angabe in Bezug auf die Notfallbehandlung bei Angioödem. Spezifische Behandlungsempfehlungen wurden nicht aufgenommen, da sich die Behandlungsprotokolle zwischen den Ländern unterscheiden können.

Anaphylaxie

Einige SPC beinhalteten eine ausführliche Beschreibung der Symptome einer Anaphylaxie. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene und vom CHMP für Anaphylaxie gebilligte Text stand im Einklang mit dem aktuellen CDS für Vascace Plus und den Übersichtsarbeiten von Meyler und Martindale zu ACE-Hemmern.

Lebererkrankungen

Der vorgeschlagene Text für Lebererkrankungen beinhaltete alle Angaben aus dem CDS und den lokalen SPC für Vascace Plus und stand im Einklang mit dem Wortlaut in den Übersichtsarbeiten von Meyler und Martindale. Der Hinweis auf das höhere Hypotonierisiko bei Patienten mit Zirrhose, der bereits in einigen SPC enthalten ist, wird durch die Übersichtsarbeit von Meyler gestützt. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Text beinhaltete einen zusätzlichen Hinweis bezüglich der Anwendung von ACE-Hemmern bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites, wie seitens des CHMP für die EU-weit harmonisierte SPC für Vascace empfohlen.

Serumelektrolyte

Elektrolytstörungen wie beispielsweise Hypokaliämie, Hyponatriämie und Dehydratation werden hauptsächlich mit Thiaziden assoziiert, während ACE-Hemmer Hyperkaliämie verursachen können. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Text stützt sich auf die

Übersichtsarbeit von Meyler über ACE-Hemmer und Thiazid-Diuretika und steht im Einklang mit dem CDS sowie den aktuellsten SPC für Vascace Plus.

In manchen SPC wird empfohlen, Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts vor Behandlungsbeginn zu korrigieren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug die Aufnahme eines entsprechenden Warnhinweises jedoch nicht vor. Er geht vielmehr davon aus, dass dieser Punkt in dem Warnhinweis, die Nierenfunktion und Elektrolyte der Patienten regelmäßig zu überwachen, in der vorgeschlagenen SPC bereits enthalten ist. Der CHMP stimmte mit diesem Ansatz überein.

Gicht

Gicht wurde in einigen SPC für Vascace Plus als Gegenanzeige genannt und in den meisten anderen SPC in Abschnitt 4.4 sowie im CDS aufgeführt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, einen Warnhinweis in Bezug auf Gicht in Abschnitt 4.4 aufzunehmen. Es ist allgemein bekannt, dass Thiazide als Wirkstoffklasse die Harnsäurewerte erhöhen können (Meyler, Martindale). Eine Sichtung der Literatur lässt jedoch darauf schließen, dass niedrig dosiertes Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg/Tag) lediglich mit einem minimalen Anstieg der Harnsäure im Serum assoziiert ist, also in einer Größenordnung, die möglicherweise klinisch nicht von Bedeutung ist. Ferner kann diese Wirkung durch Ergänzung eines ACE-Hemmers weiter abgeschwächt werden. Vor diesem Hintergrund schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, einen Warnhinweis bezüglich der Anwendung von Thiaziden bei Patienten mit Gicht in der Vorgeschichte, nicht jedoch Gicht als Gegenanzeige aufzunehmen.

Porphyrie

In dem aktuellen CDS sowie in einigen SPC ist, basierend auf einem Warnhinweis in der Übersichtsarbeit von Martindale, ein Warnhinweis betreffend die Anwendung von Thiaziden bei Patienten mit Porphyrie enthalten. Unter Umständen stützt sich der Warnhinweis auf Bedenken im Hinblick auf eine Kreuzreaktivität mit Sulfonamidantibiotika, von denen bekannt ist, dass sie die Porphyrie verstärken. Allerdings wird Hydrochlorothiazid derzeit von verschiedenen Autoritäten als „sicher“ oder „wahrscheinlich sicher“ eingestuft (z. B. der Europäischen Porphyrie-Initiative <http://www.porphyria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp> und der Wirkstoffdatenbank für akute Porphyrie <http://www.drugs-porphyria.com>). In Anbetracht dessen schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, den Wortlaut wie folgt abzuändern: „*Vascace Plus ist bei Patienten mit Porphyrie mit Vorsicht anzuwenden*“.

Lipidprofil

Mehrere SPC für Vascace Plus enthalten einen Warnhinweis in Bezug auf die Wirkung von Thiazid auf das Lipidprofil.

Der CHMP pflichtete dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei, diese Nebenwirkung von Thiaziden in Abschnitt 4.8, nicht jedoch in Abschnitt 4.4 aufzunehmen.

Der CHMP billigte den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen weitgehend, mit Ausnahme der Angaben zur Schwangerschaft. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte mit der Stellungnahme des CHMP überein, und der von der PhVWP vorgeschlagene Wortlaut wurde als harmonisierter Text übernommen.

Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer bzw. mehreren lokalen SPC für Vascace Plus waren unter diesem Punkt zahlreiche Arzneimittel aufgeführt. Die Anzahl der Arzneimittel ist im Zusammenhang mit Vascace Plus erheblich höher als bei Cilazapril allein, da eine Reihe von Molekülen ergänzt worden war, für die der Verdacht auf potenzielle Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid bestand.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde vom CHMP ersucht, diesen Abschnitt in Bezug auf die ACE-Hemmer-Komponente an die harmonisierte SPC für Vascace anzugleichen. Für Hydrochlorothiazid wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, die möglichen Wechselwirkungen mit Digoxin aufzunehmen und die Liste durch Mittel wie nicht

depolarisierende Muskelrelaxanzien, Kalziumsalze und Vitamin D, Anticholinergika, Amantidin, zytotoxische Wirkstoffe und Cyclosporin zu vervollständigen.

Auf das Ersuchen des CHMP nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die entsprechenden Änderungen in der SPC vor. Die Liste der Arzneimittel, die entweder mit Cilazapril oder mit Hydrochlorothiazid in Wechselwirkung treten können, wurde aktualisiert. Die Angaben über die möglichen Wechselwirkungen und ihren Ausgang wurden vom CHMP gebilligt.

Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ursprünglich vorgeschlagene SPC und das CDS enthielten einige zusätzliche Angaben über die Anwendung von ACE-Hemmern im ersten Trimenon der Schwangerschaft als Gegenanzeige für ACE-Hemmer. Diese stützten sich auf Ergebnisse einer epidemiologischen Studie, in der festgestellt wurde, dass eine auf das erste Trimenon der Schwangerschaft beschränkte Exposition gegenüber ACE-Hemmern mit einem erhöhten Risiko erheblicher kongenitaler Fehlbildungen, u. a. Fehlbildungen des Zentralnervensystems und der Niere, assoziiert war.

Der CHMP schloss sich der Position des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht an. Nach einer Prüfung und Diskussion in Bezug auf das teratogene Potenzial von ACE-Hemmern gelangte die Arbeitsgruppe „Pharmakovigilanz“ (PhVWP) zu dem Schluss, dass die Gegenanzeige für ACE-Hemmer im ersten Trimenon der Schwangerschaft angesichts der begrenzten Nachweise für ein teratogenes Risiko nicht gerechtfertigt ist.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Gegenanzeige im ersten Trimenon der Schwangerschaft aus der Produktinformation (PI) von Vascace Plus entfernt werden muss und der von der PhVWP vorgeschlagene Wortlaut in Bezug auf Schwangerschaft und Stillzeit in die PI aufzunehmen ist.

Da der ursprünglich vorgeschlagene Text über die Hydrochlorothiazid-Komponente von Vascace Plus bereits dem Wortlaut der PhVWP entsprach, wurde dieser nicht geändert.

Der überarbeitete Textvorschlag in Bezug auf die Stillzeit wurde – mit geringfügigen Änderungen, die sich aus der Kombination von Cilazapril und Hydrochlorothiazid ergeben – an den für die SPC von Vascace genehmigten Wortlaut angepasst, und der CHMP billigte den harmonisierten Text.

Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der vorgeschlagene Text stand mit dem Wortlaut der aktuellen lokalen SPC für Vascace Plus im Einklang und war mit demjenigen identisch, der für die überarbeitete Fassung der EU-weit harmonisierten SPC für Vascace vorgeschlagen wurde.

Der CHMP vertrat die Ansicht, dass aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit plausibel sind und billigte folgenden Wortlaut: *„Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen sollte in Betracht gezogen werden, dass unter der Behandlung mit Vascace Plus gelegentlich Schwindel und Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“*

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die vorgeschlagene Zusammenfassung des Sicherheitsprofils wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter Berücksichtigung der neuesten Richtlinien und der in den Studien als stützender Beleg verwendeten Definition des Begriffs „Häufigkeit“ aktualisiert.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stützte sich bei diesem Abschnitt auf die veröffentlichten Metaanalysen der Mono- und Kombinationstherapie.

Die Bewertung der Häufigkeit basiert auf dem Anteil der Patienten, die jede unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) während der klinischen Studien mit Vascace Plus berichtet haben. Für in der SPC aufgeführte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nicht in den klinischen Studien berichtet wurden, wurde die maßgebliche Häufigkeitskategorie anhand der in der SPC-Richtlinie empfohlenen „Dreierregel“ zugewiesen.

Die UAW „Kopfschmerz“ wurde auf Ersuchen des CHMP in die Liste der auf Cilazapril zurückzuführenden UAW in die Kategorie „häufig“ aufgenommen. In Unterabschnitt c) *Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen* wurde folgende Erläuterung ergänzt: „Kopfschmerz ist ein häufig berichtetes unerwünschtes Ereignis, auch wenn die Kopfschmerzinzidenz bei Patienten unter Placebo größer ist als bei Patienten unter Cilazapril + Hydrochlorothiazid“. Darüber hinaus wurden die Bezeichnungen und die Reihenfolge der Systemorganklassen für Cilazapril und Hydrochlorothiazid an die MedDRA-Vorgaben angeglichen. Die UAW „lupusähnliches Syndrom“ wird nun in beiden Unterabschnitten der Tabelle zu UAW (d. h. auf Cilazapril zurückzuführende UAW und auf HCTZ zurückzuführende UAW) in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ aufgeführt.

Der CHMP billigte den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, nachdem die in der SPC für Vascace Plus verwendeten Häufigkeitskategorien an diejenigen der SPC von Vascace angepasst worden waren. Die UAW „Herzrhythmusstörungen“, die bereits in der Tabelle der auf Cilazapril zurückzuführenden UAW aufgeführt ist, wurde ebenfalls in die Tabelle der auf Hydrochlorothiazid zurückzuführenden UAW aufgenommen.

Abschnitt 4.9 Überdosierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug ausreichend prägnante Anweisungen für die Behandlung einer Überdosierung der Cilazapril/Hydrochlorothiazid-Kombination vor, da zu detaillierte Angaben unter Umständen die individuelle Situation von Patienten mit spezifischer Überdosierung nicht widerspiegeln.

Der CHMP bestätigte, dass der sich auf Cilazapril beziehende Teil dieses Abschnitts an die für Vascace genehmigte SPC angepasst wurde. Die Angaben über eine Überdosierung von HCTZ stehen im Einklang mit der SPC anderer zugelassener Kombinationen von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid (Ramipril/HCTZ). Der CHMP billigte diesen Abschnitt.

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der für diesen Abschnitt der harmonisierten Produktinformation vorgeschlagene Text war mit dem Wortlaut des CDS identisch. Er stellte kurz und prägnant einige wichtige Fakten über die beiden Moleküle dar. Bei einer Sichtung neuer Veröffentlichungen zu diesem Thema wurden keine neuen Informationen über Cilazapril ermittelt, die für Ärzte im Hinblick auf die Behandlung ihrer Patienten mit Vascace Plus als relevant eingestuft wurden und die in dieses Dokument aufgenommen werden sollten. Der Absatz „Klinische Prüfungen/Wirksamkeitsstudien“ wurde aus Gründen der Klarheit leicht umformuliert.

Der CHMP billigte den harmonisierten Wortlaut in diesem Abschnitt.

Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Neben einigen zusätzlichen Angaben über die Verteilung von Cilazapril und Hydrochlorothiazid war der für diesen Abschnitt der harmonisierten Produktinformation vorgeschlagene Text identisch mit dem Wortlaut im CDS des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Er stellte kurz und prägnant einige wichtige Fakten über die beiden Moleküle dar. Bei einer Sichtung neuer Veröffentlichungen zu diesem Thema wurden keine neuen Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cilazapril und Hydrochlorothiazid ermittelt, die für Ärzte im Hinblick auf die Behandlung ihrer Patienten mit Vascace Plus als relevant eingestuft wurden und die in dieses Dokument aufgenommen werden sollten.

Informationen über die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid bei speziellen Patientenpopulationen wurden in Abschnitt 5.2 ergänzt.

Der CHMP billigte den harmonisierten Wortlaut.

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Formulierung integrierte sämtliche Informationen der einzelnen SPC der verschiedenen Länder. Sie beinhaltete die einschlägigen Angaben über die nicht klinischen Sicherheitsdaten zu Cilazapril und Hydrochlorothiazid.

Der CHMP billigte den harmonisierten Wortlaut.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Zweck des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss bewertet –

empfohl der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Vascace Plus und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.