

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Vaspace Plus og relaterede navne (se bilag I)

Vaspace Plus er en kombination af cilazapril (en angiotensinkonverterende enzymhæmmer) og hydrochlorothiazid (et thiaziddiuretikum). Vaspace Plus anvendes til behandling af hypertension hos patienter, der ikke reagerer tilfredsstillende på de enkelte komponenter alene.

Vaspace Plus blev medtaget på den liste over lægemidler, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres, fordi medlemsstaterne havde truffet forskellige nationale beslutninger med hensyn til godkendelse af lægemidlet. CHMP behandlede en række områder, hvor der var uoverensstemmelser i produktoplysningerne.

Afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende ordlyd som den harmoniserede tekst: *"Vaspace Plus er indiceret til behandling af hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af cilazapril alene eller hydrochlorothiazid alene, og som er blevet stabiliseret på de enkelte komponenter givet i de samme mængder"*.

Ordlyden af de terapeutiske indikationer for Vaspace Plus var identisk i mange EU-lande.

Et diuretikum som hydrochlorothiazid øger virkningen af ACE-hæmmeren ved at stimulere renin-angiotensin-systemet og ændre den hypertensive tilstand til en mere reninafhængig lidelse. Til underbyggelse af den foreslåede indikation fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen resultaterne af fire placebokontrollerede kliniske undersøgelser sponsoreret af Roche, som omfattede 2 084 hypertensive patienter. Ud af disse patienter med mild til moderat hypertension (diastolisk blodtryk i siddende stilling 95 – 115 mm Hg) blev 1 027 patienter behandlet med kombinationen cilazapril/hydrochlorothiazid, 453 patienter med cilazapril og 366 med hydrochlorothiazid alene, mens 238 patienter fik placebo. Godt 600 af disse patienter fik kombinationen cilazapril/hydrochlorothiazid i seks måneder eller derover, og ca. 200 af disse patienter blev behandlet med kombinationen i et år eller derover.

Effekten af kombinationen blev vurderet hos patienterne i disse kliniske undersøgelser og derudover også hos 1 297 patienter i den oprindelige cilazapril-monoterapi New Drug Application (NDA), som blev behandlet med cilazapril og som tillægsbehandling med hydrochlorothiazid.

Ved vurderingen af den blodtrykssænkende virkning af kombinationen viste resultaterne af disse undersøgelser, at tilføjelsen af hydrochlorothiazid til cilazapril-behandlingen øger nedsættelsen af det diastoliske blodtryk i siddende stilling (SDBP).

I en undersøgelse (protokol nr. N2960C) blev det påvist, at patienter havde en generel nedsættelse af det diastoliske blodtryk i siddende stilling på 4,3 mm Hg før tilføjelsen af hydrochlorothiazid og 11,1 mm Hg efter tilføjelsen af hydrochlorothiazid.

Derudover blev der gennemført en langvarig randomiseret, blindet multicenterundersøgelse med en kontrolleret parallelgruppe specifikt bestående af ældre patienter med mild til moderat hypertension. I alt 214 patienter (i aldersgruppen 64-81 år) blev inkluderet i denne undersøgelse. Af disse patienter var 108 oprindeligt blevet behandlet med cilazapril og 106 med hydrochlorothiazid. 68 af disse patienter reagerede på cilazapril som monoterapi og 70 på hydrochlorothiazid. De 76 ikke-responderende patienter blev behandlet med kombinationsterapi. Den antihypertensive effekt i kombinationsgruppen blev opretholdt under hele denne langvarige undersøgelse og var af en størrelsesorden svarende til den, der blev observeret efter de første uger af cilazapril/hydrochlorothiazid-kombinationsterapien uden nogen udvikling i tolerancen over for behandlingen. Den største (dvs. 15 mm Hg) antihypertensive effekt af kombinationsterapien gav ikke anledning til en øget forekomst af hypotensive hændelser, som kunne give anledning til bekymring hos ældre patienter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde desuden resultaterne af de offentliggjorte undersøgelser, hvori kombinationen af cilazapril og hydrochlorothiazid blev evalueret: Porody et al (1995; 1994), Martina et al (1994), Yodfat et al. (1994) og Sanchez (1989).

CHMP bemærkede, at substitutionen af den frie kombination af de aktive stoffer givet i samme dosis er en acceptabel indikation baseret på langvarig erfaring med samtidig brug. Tillægsbehandlingen til cilazapril kan også accepteres, da hydrochlorothiaziddosis er lav og egnet som initialdosis i kombinationsterapi af ikke-responderer på ACEI, og der foreligger visse data om effekten og sikkerheden hos patienter, der ikke responderer på cilazapril-monoterapi. CHMP fandt endvidere, at tillægsbehandlingen til hydrochlorothiazid og til patienter, der ikke responderer på hydrochlorothiazid, ikke kan accepteres, da kun den højeste cilazaprildosis foreligger i den faste kombination, og dosis skal titreres op for de enkelte komponenter.

På grundlag af disse betragtninger godkendte CHMP følgende harmoniserede ordlyd for indikationen: *"Vascace Plus er indiceret til behandling af hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af cilazapril alene"*.

Punkt 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Adskillige kliniske undersøgelser viste, at doser på 5 mg cilazapril og 12,5 mg hydrochlorothiazid medførte en større nedsættelse af blodtrykket end de enkelte komponenter alene hos patienter med mild til moderat hypertension, hvis blodtryk ikke kan normaliseres med cilazapril alene.

Som begrundelse for den foreslåede dosis (5 mg cilazapril og 12,5 mg hydrochlorothiazid) fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen data fra adskillige randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser. Disse blev gennemført på patienter randomiseret til en af flere mulige behandlingsgrupper med cilazaprildoser på 0,5 mg, 1,0 mg eller 2,5 mg og hydrochlorothiaziddoser på 6,25 mg, 12,5 mg eller 25 mg alene eller i kombination. Den laveste dosis, der gav en væsentlig effekt, var en dosis på 2,5/6,25 mg.

Anbefalingen af dosis én gang dagligt er baseret på den konklusion, at en tilsyneladende for lav behandlingsdosis af hydrochlorothiazid i kombination med cilazapril resulterer i en forstærkning af den antihypertensive effekt.

En fordobling af initialdosis (5,0 mg cilazapril og 12,5 mg hydrochlorothiazid) resulterede i en yderligere forøgelse af effekten.

Analysen af de enkelte undersøgelser tydede på, at næsten alle cilazaprildoser indgivet sammen med 25 mg hydrochlorothiazid har den samme virkning på blodtrykket.

På grundlag af disse data er kombinationen af 5 mg cilazapril og 12,5 mg hydrochlorothiazid én gang dagligt et fornuftigt klinisk valg til patienter, hvis blodtryk ikke normaliseres med monoterapi med cilazapril.

CHMP godkendte følgende harmoniserede ordlyd for doseringen: *"Dosis af Vascace Plus er én tablet (5,0 mg cilazapril og 12,5 mg hydrochlorothiazid), som tages én gang dagligt"*.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ordlyden i Core Data Sheet (CDS) for patienter med nedsat nyrefunktion er blevet anvendt i dette punkt af produktresuméet i de fleste lande. CHMP vedtog følgende: *"Når samtidig diuretisk behandling er påkrævet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, foretrækkes et loop-diuretikum frem for et thiaziddiuretikum til brug sammen med cilazapril. Vascace Plus anbefales derfor ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3)"*.

Patienter med levercirrose

Doseringsanbefalingerne for patienter med cirrose/nedsat leverfunktion varierede betydeligt blandt medlemsstaterne. I flere lande var der ingen oplysninger i punkt 4.2 om denne patientgruppe. I andre lande blev der givet en ændret erklæring, som også omfattede nedsat leverfunktion, eller lægemidlet var kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion.

Den patofysiologiske sammenhæng mellem nedsat leverfunktion, kardiovaskulær funktion og arteriel hypertension er kompleks. Behandlingen er vanskelig og temmelig sjælden, da patienter med cirrose har tendens til lavt blodtryk. Kombinationsterapi med antihypertensive stoffer er sjældent nødvendigt.

Det er nødvendigt at være yderst forsigtig med behandlingen som følge af cilazaprils terapeutiske egenskaber, og der er blevet tilføjet en krydshenvisning til punkt 4.4.

CHMP vedtog følgende: "Da der kan forekomme væsentlig hypotension hos patienter med levercirrose, der behandles med standarddoser af ACE-hæmmere, er der behov for en nøje dosistitrering af hver enkelt component, hvis patienter med levercirrose skulle kræve behandling med cilazapril og hydrochlorothiazid (se punkt 4.4)".

Ældre

I adskillige lande blev den samme eller en lettere ændret ordlyd anvendt i produktresuméet. Da det ikke er planen at indlede behandlingen med den faste kombination, godkendte CHMP følgende ordlyd: "I kliniske undersøgelser var effekten og tolerancen af cilazapril og hydrochlorothiazid givet samtidigt ens hos såvel ældre som yngre hypertensive patienter, selv om de farmakokinetiske data viser, at clearance af begge komponenter hos ældre patienter var nedsat (se pkt. 5.2)".

Børn

CHMP var enig i, at brugen af Vaspace Plus ikke anbefales til børn.

Punkt 4.3 Kontraindikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anerkendte rækken af kontraindikationer i medlemsstaternes produktresuméer og forklarede følgende:

- Kontraindikationerne var nogle gange *relative* snarere end *absolutte*. I nogle produktresuméer blev relative kontraindikationer drøftet i punkt 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler) i stedet for i punkt 4.3.
- Manglende data vedrørende sikkerheden i bestemte patientgrupper var den eneste grund til at opliste visse kontraindikationer.
- De lidelser, for hvilke Vaspace Plus ikke anbefales (f.eks. hyperaldosteronisme), er opstillet som "kontraindikationer", men de forårsager ikke specifik skade.

Desuden er angiotensinkonvertaseenzymhæmmere ifølge henstillingen fra arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditet, men ikke i første trimester af graviditet eller amning. CHMP godkendte en ændring af teksten "Graviditet og amning (se pkt. 4.6)" under dette punkt til "Graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)".

Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der fandtes forskelle mellem medlemsstaterne i detaljeringsgraden af særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

I nogle medlemsstater blev der medtaget supplerende oplysninger i advarsler om risikoen for hypotension, renovaskulær hypertension/nyrearteriestenose, nyretransplantation, brug ved samtidig hjerteinsufficiens, anæmi, hoste, etniske grupper, primær aldosteronisme og doping.

Når advarslerne og forsigtighedsreglerne vedrørte cilazapril, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en tekst svarende til den, der blev benyttet til Vaspace, som blev harmoniseret for nylig.

Til støtte for det foreslåede punkt 4.4 fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgange af bivirkningerne ved ACE-hæmmere og thiaziddiuretika i den foreliggende videnskabelige litteratur:

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

I nogle produktresuméer indeholdt overskriften "hypotension" advarsler om brugen af anæstetika. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at der medtages en særskilt advarsel om dette spørgsmål i punkt 4.4.

Nedsat nyrefunktion

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at der medtages en advarsel om hypotension og nedsat nyrefunktion som følge af kombinationsterapi med cilazapril og hydrochlorothiazid hos patienter med nyrearteriestenose.

CHMP bad indehaveren af markedsføringstilladelsen om at tilpasse produktresuméet for Vaspace Plus til det godkendte produktresumé for Vaspace og godkendte den harmoniserede ordlyd for dette underpunkt.

Angioødem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at symptomerne/tegnene på angioødem beskrives mere kortfattet end i nogle af de nuværende produktresuméer, og at formuleringen "akut oropharyngealt ødem og luftvejsobstruktion" (som i Meylers gennemgang) anvendes. Den foreslåede formulering omfattede en generel erklæring om akut behandling af angioødem. Specifik behandlingsrådgivning blev ikke medtaget, da der kan være forskelle på behandlingsprotokollerne mellem medlemsstaterne.

Anafylakse

Nogle produktresuméer omfattede en detaljeret beskrivelse af symptomerne på anafylakse. Den formulering, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, og som blev godkendt af CHMP for anafylakse, var forenelig med den aktuelle CDS for Vaspace Plus og gennemgangene af ACE-hæmmere hos Meyler og Martindale.

Leverlidelser

Den foreslåede formulering for leverlidelser omfattede alle oplysningerne i CDS og i lokale produktresuméer for Vaspace Plus og var forenelig med den ordlyd, der anvendes i gennemgangene hos Meyler og Martindale. Bemærkningen om den større risiko for hypotension hos patienter med cirrose, der allerede indgik i nogle produktresuméer, blev understøttet af Meylers gennemgang. Den formulering, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, omfattede en supplerende bemærkning om brugen af ACE-hæmmere hos levercirrosepatienter med ascites som foreslået af CHMP i forbindelse med det EU-harmoniserede produktresumé for Vaspace.

Serumelektrolytter

Forstyrrelser i elektrolytbalancen, herunder hypokalæmi, hyponatriæmi og dehydrering, er navnlig forbundet med thiazider, mens ACE-hæmmere kan forårsage hyperkalæmi. Den formulering, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, var baseret på Meylers gennemgange af ACE-hæmmere og thiaziddiuretika og er forenelig med CDS og de fleste aktuelle produktresuméer for Vaspace Plus.

I nogle produktresuméer anbefales det, at forstyrrelser af væske- og elektrolytbalancen korrigeres inden behandlingsstart. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog dog ikke, at der medtages en sådan advarsel, da den anses for at være underforstået i advarslen om, at patienternes nyrefunktion og elektrolytbalance regelmæssigt skal overvåges, som indgik i det foreslåede produktresumé. CHMP var enig i en sådan fremgangsmåde.

Urinsyreigt

Urinsyreigt var opført som en kontraindikation i nogle produktresuméer for Vaspace Plus og var medtaget under punkt 4.4 i de fleste andre og i CDS. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at der medtages en advarsel om urinsyreigt i punkt 4.4.

Det er velkendt, at thiazider som klasse kan øge urinsyreniveauet (Meyler, Martindale). En gennemgang af litteraturen tyder dog på, at lave doser af hydrochlorothiazid (f.eks. 12,5 mg/dag) kun er forbundet med en minimal stigning i serumurinsyren, der måske ikke er klinisk relevant. Desuden kan tilføjelse af en ACE-hæmmer yderligere svække denne virkning. På denne baggrund foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der medtages en advarsel om brugen af thiazider hos patienter, som tidligere har haft urinsyreigt, men at urinsyreigt ikke medtages som en kontraindikation.

Porfyri

Den aktuelle CDS og nogle produktresuméer omfattede en advarsel om brug af thiazider hos patienter med porfyri baseret på en advarsel i Martindales gennemgang. Advarslen er muligvis baseret på et problem med krydsreaktion med sulfonamidantibiotika, som man ved forværrer porfyri. Adskillige myndigheder (f.eks. European Porphyria Initiative <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp> og The Drug Data-base for Acute Porphyria <http://www.drugs-porphyrria.com>) har imidlertid i øjeblikket opført hydrochlorothiazid som "sikkert" eller "sandsynligvis sikkert". På denne baggrund foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at ordlyden ændres således: "*Vascace Plus bør anvendes med forsigtighed til patienter med porfyri*".

Lipidprofil

Adskillige produktresuméer for Vascace Plus omfattede en advarsel om thiazids virkning på lipidprofilen.

CHMP var enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at denne bivirkning ved thiazider skulle medtages under punkt 4.8, men ikke under punkt 4.4.

CHMP godkendte det meste af forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen undtagen graviditet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var enig i CHMP's bemærkning, og i den ordlyd, som arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning foreslog blev anvendt som den harmoniserede ordlyd.

Punkt 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der var opført mange lægemidler for Vascace Plus i et eller flere lokale produktresuméer. Antallet af lægemidler for Vascace Plus er betydeligt højere end for cilazapril alene, da der var blevet tilføjet adskillige molekyler, hvor der var mistanke om en potentiel interaktion med hydrochlorothiazid.

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at tilpasse dette punkt til det harmoniserede produktresumé for Vascace, for så vidt angår ACEI-komponenten. Med hensyn til hydrochlorothiazid blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at medtage de eventuelle interaktioner med digoxin og den fuldstændige liste over stoffer såsom ikke-depolariserende muskelafslappende lægemidler, calciumsalte og D-vitamin, antikolinerg, amantidin, cytotoxiske lægemidler, cyclosporin.

På CHMP's anmodning har indehaveren af markedsføringstilladelsen ændret produktresuméet. Listen over lægemidler, der kan interagere med enten cilazapril eller hydrochlorothiazid, blev opdateret. CHMP har godkendt oplysningerne om de mulige interaktioner og resultaterne heraf.

Punkt 4.6 Graviditet og amning

Det af indehaveren af markedsføringstilladelsen oprindeligt foreslåede produktresumé og CDS omfattede supplerende oplysninger om brugen af ACE-hæmmere i graviditetens første trimester som en kontraindikation for ACE-hæmmere. Dette var baseret på resultaterne af en epidemiologisk undersøgelse, der fandt, at eksponering for ACE-hæmmere begrænset til graviditetens første trimester var forbundet med øget risiko for store medfødte misdannelser, herunder misdannelser af centralnervesystemet og nyrerne.

CHMP var ikke enig i indehaveren af markedsføringstilladelsens holdning. Efter en gennemgang og drøftelse af ACE-hæmmers teratogene potentiale konkluderede arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning, at kontraindikationen for ACE-hæmmere i første trimester af graviditeten ikke er begrundet som følge af den begrænsede dokumentation for en teratogen risiko.

CHMP konkluderede, at kontraindikationen i første trimester af graviditeten skal slettes fra produktoplysningerne for Vascace Plus, og produktoplysningerne skal ajourføres, så de indeholder den ordlyd, som arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning anbefalede i forbindelse med såvel graviditet som amning.

Den oprindeligt foreslåede ordlyd vedrørende hydrochlorothiazidkomponenten i Vascace Plus var allerede i overensstemmelse med arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågnings ordlyd. Denne er derfor ikke blevet ændret.

Den reviderede foreslåede ordlyd vedrørende amning er blevet bragt på linje med den, der er godkendt i produktresuméet for Vascace, med mindre ændringer, der afspejler kombinationen af cilazapril og hydrochlorothiazid. CHMP godkendte den harmoniserede ordlyd.

Punkt 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Den foreslåede ordlyd var forenelig med den ordlyd, der anvendes i aktuelle lokale produktresuméer for Vascace Plus, og var den samme som den, der blev foreslået i den reviderede udgave af det EU-harmoniserede produktresumé for Vascace.

CHMP mente, at der på basis af lægemidlets farmakologiske virkning er en sandsynlig effekt på evnen til at føre motorkøretøj, og godkendte følgende ordlyd: *"Ved føring af motorkøretøj og betjening af maskiner bør der tages hensyn til, at der kan forekomme lejlighedsvis svimmelhed og træthed under behandling med Vascace Plus (se pkt. 4.4 og 4.8)".*

Afsnit 4.8. Bivirkninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ajourført det foreslåede resumé af sikkerhedsprofilen under hensyntagen til de seneste retningslinjer og definitionen af "hyppighed", der anvendes i undersøgelser som understøttende dokumentation.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen benyttede de offentliggjorte metaanalyser af mono- og kombinationsterapi som grundlag for dette punkt.

Skønnene over hyppigheden var baseret på den patientandel, der indberettede de enkelte bivirkninger under de kliniske undersøgelser af Vascace Plus. For de bivirkninger i produktresuméet, der ikke blev indberettet under de kliniske undersøgelser, er den relevante hyppighedskategori blevet fastsat ved hjælp af "regel 3"-strategien som anbefales i produktresumévejledningen.

Bivirkningen "hovedpine" er medtaget på listen over bivirkninger, der kan tilskrives cilazapril, som CHMP krævede det, i kategorien "almindelig". En forklarende note er medtaget i underpunkt (c)

Beskrivelse af bestemte bivirkninger: *"Hovedpine er en almindeligt indberettet bivirkning, selv om forekomsten af hovedpine er højere hos patienter, der modtager placebo, end hos dem, der modtager cilazapril + hydrochlorothiazid".*

Desuden er navnene på og rækkefølgen af systemorganklasser blevet tilpasset for cilazapril og hydrochlorothiazid i henhold til MedDRA.

Bivirkningen "lupuslignende syndrom" er nu opført under systemorganklassen "Forstyrrelser i immunsystemet" under begge underpunkter i tabellen over bivirkninger (dvs. bivirkninger, der kan tilskrives cilazapril, og bivirkninger, der kan tilskrives hydrochlorothiazid).

CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag, efter at de hyppighedskategorier, der anvendes i produktresuméet for Vascace Plus, var blevet harmoniseret med de kategorier, der anvendes i produktresuméet for Vascace. Som krævet er bivirkningen "arytmi", som allerede fremgår af tabellen over bivirkninger, der kan tilskrives cilazapril, blevet tilføjet i tabellen over bivirkninger, der kan tilskrives hydrochlorothiazid.

Punkt 4.9 Overdosering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog tilstrækkeligt præcise oplysninger om behandling af en overdosering med en kombination af cilazapril/hydrochlorothiazid, da alt for detaljerede oplysninger måske ikke afspejler situationen for en bestemt patient, der er blevet overdoseret.

CHMP anerkendte, at cilazapril delen af dette punkt var blevet bragt på linje med det godkendte produktresumé for Vascace. Oplysningerne om overdosering med hydrochlorothiazid er forenelige med andre godkendte produktresuméer for ACEI- og hydrochlorothiazidkombinationer (ramipril/hydrochlorothiazid). CHMP godkendte dette punkt.

Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Den foreslåede ordlyd for dette punkt i den harmoniserede etikettering var identisk med ordlyden i CDS. Den præsenterede kort nogle vigtige fakta om disse to molekyler. Ved en gennemgang af de

seneste publikationer om dette emne blev der ikke fundet nye oplysninger om cilazapril, der blev anset for at være relevante for læger i forbindelse med behandling af patienter med Vascace Plus, og som skulle medtages i dette dokument. Punktet "Kliniske undersøgelser/virkningsundersøgelser" er blevet lettere omformuleret for at skabe større klarhed.

CHMP godkendte den harmoniserede ordlyd under dette punkt.

Punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Bortset fra enkelte supplerende oplysninger om distributionen af cilazapril og hydrochlorothiazid, var den foreslåede tekst til dette punkt i den harmoniserede etikettering identisk med ordlyden i indehaveren af markedsføringstilladelsens CDS. Den præsenterede kort nogle vigtige fakta om disse to molekyler. Ved en gennemgang af de seneste publikationer om dette emne blev der ikke fundet nye oplysninger om cilazapril og hydrochlorothiazid, som blev anset for at være relevante for læger i forbindelse med behandling af patienter med Vascace Plus, og som skulle medtages i dette dokument.

Oplysningerne om hydrochlorothiazids farmakokinetik i særlige populationer er blevet tilføjet punkt 5.2.

CHMP godkendte den harmoniserede ordlyd.

Punkt 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Den ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, omfattede alle oplysninger indeholdt i de enkelte produktresuméer i forskellige lande. Den afspejlede relevante oplysninger om ikke-kliniske sikkerhedsdata med cilazapril og hydrochlorothiazid.

CHMP godkendte den harmoniserede ordlyd.

Begrundelser for ændringer af produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse.

anbefalede CHMP en ændring af markedsføringstilladelserne. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Vaspace Plus og relaterede navne (se bilag I).