

## **Annexe II**

*Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments*

## Conclusions scientifiques

### *Résumé général de l'évaluation scientifique de Vaspace Plus et noms associés (voir Annexe I)*

Vaspace Plus est une association de cilazapril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou ECA) et d'hydrochlorothiazide (un diurétique thiazide). Vaspace Plus est utilisé pour le traitement de l'hypertension chez les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante à chacun des composés administré seul.

Vaspace Plus a été inscrit sur la liste des produits nécessitant une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), en raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit. Le CHMP a examiné plusieurs domaines de désaccord dans les informations sur le produit.

### **Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a proposé comme texte harmonisé la formulation suivante: *«Vaspace Plus est indiqué pour le traitement de l'hypertension chez les patients dont la pression sanguine n'est pas suffisamment contrôlée par le cilazapril seul ou l'hydrochlorothiazide seul et qui ont été stabilisés par une administration des composants individuels dans les mêmes proportions.»*

Cette formulation des indications thérapeutiques pour Vaspace Plus était identique dans de nombreux pays de l'UE.

Un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide augmente l'efficacité de l'inhibiteur de l'ECA, en stimulant le système rénine-angiotensine et en transformant l'état d'hypertension en un état plus dépendant de la rénine.

Pour justifier l'indication proposée, le TAMM a présenté 4 études cliniques contrôlées contre placebo, sponsorisées par Roche et menées chez 2.084 patients hypertendus. Parmi ces patients présentant une hypertension légère à modérée (pression sanguine diastolique en position assise comprise entre 95 et 115 mm Hg), 1.027 patients étaient traités par l'association cilazapril/hydrochlorothiazide, 453 patients par le cilazapril seul et 366 par l'hydrochlorothiazide seul et 238 patients ont reçu le placebo. Plus de 600 de ces patients ont été traités par l'association cilazapril/hydrochlorothiazide pendant 6 mois et au-delà et environ 200 de ces patients l'ont été pendant un an ou plus longtemps.

En plus des patients de ces études cliniques, 1.297 patients ont également participé à l'évaluation de l'efficacité de l'association dans le cadre de la demande initiale de nouveau médicament (NDA, *new drug application*) pour le cilazapril en monothérapie; ces patients ont été traités par du cilazapril avec adjonction d'hydrochlorothiazide.

Portant sur l'évaluation de l'effet hypotenseur de l'association, ces études ont donné des résultats montrant que l'adjonction d'hydrochlorothiazide à un traitement par le cilazapril intensifie la réduction de la pression sanguine diastolique en position assise (PSDA).

Dans l'une des études (protocole n° N2960C), il a été montré que les patients présentaient une diminution générale la PSDA de 4,3 mm Hg avant l'adjonction d'hydrochlorothiazide et de 11,1 mm Hg après l'ajout d'hydrochlorothiazide.

En outre, une étude de longue durée, randomisée, multicentrique a été menée en aveugle sur un groupe en parallèle spécifiquement chez des personnes âgées présentant une hypertension légère à modérée. 214 patients au total (sur une fourchette d'âge de 64 à 81 ans) ont été inclus dans cette étude. Parmi ces patients, 108 personnes avaient été traitées initialement par le cilazapril et 106 patients par l'hydrochlorothiazide. 68 de ces patients avaient répondu à la monothérapie par le cilazapril et 70 patients à l'hydrochlorothiazide. Le 76 non répondants ont reçu un traitement d'association. L'effet antihypertenseur dans le groupe traité par l'association s'est maintenu pendant toute la durée de cette étude à long terme et était d'une ampleur similaire à celle observée après les premières semaines de traitement par l'association cilazapril/hydrochlorothiazide, sans apparition d'une accoutumance au

traitement. L'ampleur de l'effet antihypertenseur de l'association à son maximum (à savoir 15 mm Hg) n'a pas engendré une augmentation de l'incidence d'événements hypotensifs, qui pourraient poser un problème chez les patients âgés.

Le TAMM a également présenté les études publiées portant sur l'évaluation de l'association de cilazapril et d'hydrochlorothiazide: Pordy *et al.* (1995; 1994), Martina *et al.* (1994), Yodfat *et al.* (1994), et Sanchez (1989).

Le CHMP a noté que le remplacement par l'association libre des principes actifs administrés à la même dose constitue une indication acceptable fondée sur la longue expérience d'une utilisation concomitante. L'utilisation d'hydrochlorothiazide en complément du cilazapril peut également être acceptable, car sa dose est faible et convient comme dose initiale dans le traitement d'association chez les non répondeurs aux inhibiteurs de l'ECA et quelques données sont disponibles sur l'efficacité et la sécurité chez les non répondeurs au cilazapril en monothérapie. Le CHMP a également considéré que l'adjonction de cilazapril à l'hydrochlorothiazide et chez les non répondeurs à l'hydrochlorothiazide n'est pas acceptable, du fait que seule la dose la plus élevée est disponible dans l'association à doses fixes et que la dose doit faire l'objet d'une titration à doses croissantes avec les composants individuels.

Sur la base de ces considérations, le CHMP a approuvé la formulation harmonisée suivante pour l'indication: «*Vascace Plus est indiqué pour le traitement de l'hypertension chez les patients dont la pression sanguine n'est pas suffisamment contrôlée par le cilazapril seul.*».

#### **Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration**

Plusieurs études cliniques ont montré que des doses de 5 mg de cilazapril et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide produisaient une réduction plus importante de la pression sanguine que l'un ou l'autre des composants individuels chez les patients présentant une hypertension légère à modérée, dont la pression sanguine ne pouvait être normalisée par le cilazapril seul.

Pour justifier le dosage proposé (5 mg de cilazapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide), le TAMM a présenté des données issues de plusieurs études randomisées, contrôlées contre placebo. Ces études ont été menées chez des patients randomisés en plusieurs groupes de traitements possibles par des doses de cilazapril de 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,5 mg et des doses d'hydrochlorothiazide de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg, seules ou en association. La dose la plus faible ayant induit un effet significatif était une dose de 2,5/6,25 mg.

La recommandation d'une posologie une fois par jour repose sur la découverte qu'une dose apparemment sous-thérapeutique d'hydrochlorothiazide en association avec du cilazapril entraîne une potentialisation de l'effet antihypertenseur.

Le fait de doubler la dose initiale (5,0 mg de cilazapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) a augmenté encore plus l'efficacité.

L'analyse des études individuelles a suggéré que pratiquement toutes les doses de cilazapril administrées avec 25 mg d'hydrochlorothiazide ont des effets similaires sur la pression sanguine minimale.

Sur la base de ces données, l'association de 5 mg de cilazapril avec 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, administrée une fois par jour, représente un choix clinique rationnel pour les patients dont la pression sanguine n'est pas normalisée par le cilazapril en monothérapie.

Le CHMP a approuvé la formulation harmonisée suivante pour la posologie: «*La posologie de Vascace Plus est d'un comprimé (5,0 mg de cilazapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) administré une fois par jour.*»

#### *Patients insuffisants rénaux*

La formulation figurant dans la fiche technique CDS (*Core Data Sheet*) pour les patients dont la fonction rénale est réduite est utilisée dans cette rubrique du RCP dans la majorité des pays. Le CHMP a accepté les termes suivants: «*Lorsqu'un traitement diurétique concomitant est nécessaire chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, il convient d'utiliser de préférence un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazide avec le cilazapril. Par conséquent, Vascace Plus n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).*».

### *Patients souffrant d'une cirrhose du foie*

Les recommandations de posologie indiquées pour les patients souffrant d'une cirrhose ou d'insuffisance hépatique variaient considérablement entre les États membres. Dans plusieurs pays, il n'y avait pas d'information dans la rubrique 4.2 concernant ce groupe de patients. Dans d'autres pays, il y figurait une phrase modifiée incluant également la fonction hépatique réduite ou il y avait une contre-indication pour les patients insuffisants hépatiques.

L'association physiopathologique entre l'insuffisance hépatique, la fonction cardiovasculaire et l'hypertension artérielle est complexe. Le traitement est difficile et relativement peu fréquent, dans la mesure où les patients souffrant d'une cirrhose ont tendance à avoir une pression sanguine basse. Un traitement d'association par des agents antihypertenseurs est rarement nécessaire. Un traitement très prudent est requis en raison des propriétés thérapeutiques du cilazapril et un renvoi à la rubrique 4.4 a été ajouté.

Le CHMP a accepté la formulation suivante: «*Une hypotension significative pouvant survenir chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie traités par des doses standard d'inhibiteurs de l'ECA, il convient d'effectuer une titration prudente de la dose de chaque composant individuel dans le cas où les patients souffrant d'une cirrhose du foie nécessitent un traitement par le cilazapril et l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4)*».

### *Personnes âgées*

Dans le RCP de plusieurs pays, une formulation identique ou légèrement modifiée était utilisée. Comme il n'est pas prévu de débiter le traitement avec l'association à doses fixes, le CHMP a approuvé la formulation suivante: «*Dans des études cliniques, l'efficacité et la tolérabilité du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide administrés concomitamment étaient similaires chez les patients hypertendus qu'ils soient âgés ou plus jeunes, bien que des données pharmacocinétiques montrent que la clairance des deux composants était réduite chez les patients âgés (voir rubrique 5.2)*».

### *Enfants*

Le CHMP a convenu que l'utilisation de Vascace Plus n'est pas recommandée chez les enfants.

## **Rubrique 4.3 Contre-indications**

Le TAMM a reconnu le nombre important de contre-indications dans les RCP des États membres et a expliqué que:

- les contre-indications étaient parfois *relatives* et non pas *absolues*. Dans certains RCP, une discussion des contre-indications relatives figurait dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) au lieu de la rubrique 4.3;
- une absence de données concernant la sécurité dans des groupes de patients particuliers était la seule justification pour l'énumération de certaines contre-indications;
- des maladies pour lesquelles Vascace Plus ne constitue pas un traitement recommandé (p. ex. l'hyperaldostéronisme), sans être particulièrement nocif, sont répertoriées en tant que «contre-indications».

En outre, conformément à la recommandation du groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont contre-indiqués pendant le second et le troisième trimestres de la grossesse, mais ni pendant le premier trimestre de la grossesse ni pendant l'allaitement. Le CHMP a accepté de changer le texte «*Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)*» dans cette rubrique en «*Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)*».

## **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il existait des différences dans le niveau de détail entre les États membres pour les mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Dans certains États membres, des informations complémentaires ont été incluses dans les mises en garde concernant le risque d'hypotension, l'hypertension rénovasculaire/la sténose de l'artère rénale, la greffe de rein, l'utilisation en cas d'arrêt cardiaque concomitant, l'anémie, la toux, les groupes ethniques, l'aldostéronisme primaire et le dopage.

Pour les mises en garde et les précautions concernant le cilazapril, le TAMM a proposé un texte similaire à celui utilisé dans le RCP récemment harmonisé pour Vascace.

Pour justifier la rubrique 4.4 proposée, le TAMM a présenté une revue des effets indésirables des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques thiazides, issus de la littérature scientifique disponible:

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

Certains RCP incluait sous le titre «hypotension» des mises en garde relatives à l'utilisation d'anesthésiques. Le TAMM a proposé d'inclure une mise en garde séparée concernant cette question dans la rubrique 4.4.

### ***Insuffisance rénale***

Le TAMM a proposé d'inclure une mise en garde concernant l'hypotension et l'insuffisance rénale résultant du traitement d'association par le cilazapril et l'hydrochlorothiazide chez les patients souffrant de sténose de l'artère rénale.

Le CHMP a demandé au TAMM d'aligner le RCP de Vascace Plus sur le RCP approuvé de Vascace et a approuvé la formulation harmonisée pour ce sous-paragraphe.

### ***Angioœdème***

Le TAMM a proposé de décrire les symptômes/signes de l'angioœdème plus succinctement que dans certains RCP actuels et d'utiliser les termes «œdème oropharyngé aigu et obstruction des voies respiratoires» (comme dans la revue de Meyler). Le texte proposé incluait une déclaration générale concernant le traitement d'urgence de l'angioœdème. Des conseils spécifiques de traitement n'étaient pas inclus, car les protocoles peuvent varier d'un pays à l'autre.

### ***Anaphylaxie***

Certains RCP comprenaient une description détaillée des symptômes de l'anaphylaxie. Le texte proposé par le TAMM et approuvé par le CHMP pour l'anaphylaxie était en concordance avec les fiches techniques CDS actuelles de Vascace Plus et les revues des inhibiteurs de l'ECA de Meyler et Martindale.

### ***Affections hépatiques***

Le texte proposé pour les troubles hépatiques incorporait toutes les informations fournies dans les fiches techniques CDS et dans les RCP nationaux de Vascace Plus et était en concordance avec la formulation utilisée dans les revues de Meyler et Martindale. La revue de Meyler appuyait le commentaire concernant le risque accru d'hypotension chez les patients souffrant de cirrhose, déjà inclus dans certains RCP. Le TAMM a proposé que le texte comprenne également un commentaire supplémentaire concernant l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA chez les patients présentant une cirrhose et de l'ascite, comme le suggérait le CHMP pour le RCP de Vascace harmonisé pour l'UE.

### ***Électrolytes sériques***

Les perturbations des électrolytes, notamment l'hypokaliémie, l'hyponatrémie et la déshydratation, sont principalement associées aux thiazides, alors que les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une hyperkaliémie. Le texte proposé par le TAMM reposait sur les revues de Meyler des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques thiazides et il est en concordance avec les fiches techniques CDS et les RCP les plus récents de Vascace Plus.

Certains RCP recommandent que les perturbations des liquides et des électrolytes doivent être corrigées avant de débiter le traitement. Le TAMM n'a cependant pas proposé d'inclure une telle mise en garde, car il considère que cela est implicite dans la mise en garde indiquant que les patients doivent bénéficier d'une surveillance régulière de la fonction rénale et des électrolytes, incluse dans le RCP proposé. Le CHMP a approuvé cette approche.

### ***Goutte***

La goutte était répertoriée comme contre-indication dans certains RCP de Vaspace Plus et était incluse dans la rubrique 4.4 dans la plupart des autres RCP, ainsi que dans les fiches techniques CDS. Le TAMM a proposé d'inclure une mise en garde concernant la goutte dans la rubrique 4.4. Il est largement connu que les thiazides en tant que classe peuvent augmenter les taux d'acide urique (Meyler; Martindale). Cependant, une revue de la littérature suggère qu'une faible dose d'hydrochlorothiazide (p. ex. 12,5 mg/jour) n'est associée qu'à une augmentation minimale de l'acide urique dans le sérum et dans une mesure qui peut ne pas être cliniquement importante. En outre, l'addition d'un inhibiteur de l'ECA peut atténuer encore plus cet effet. Compte tenu de ces éléments, le TAMM a suggéré d'inclure une mise en garde concernant l'utilisation de thiazides chez les patients ayant des antécédents de goutte, mais pas d'inclure la goutte en tant que contre-indication.

### **Porphyrie**

La fiche technique CDS actuelle et certains RCP incluait une mise en garde concernant l'utilisation de thiazides chez les patients atteints de porphyrie, sur la base d'une mise en garde figurant dans la revue de Martindale. Il est possible que la mise en garde repose sur des inquiétudes concernant une réactivité croisée avec les antibiotiques sulfonamides, qui sont connus pour aggraver la porphyrie. Cependant, l'hydrochlorothiazide est actuellement répertorié comme «sûr» ou «probablement sûr» par plusieurs autorités (p. ex. le réseau *European Porphyria Initiative* <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; la base de données des médicaments pour la porphyrie aiguë, <http://www.drugs-porphyrria.com>). Compte tenu de ces éléments, le TAMM a proposé de modifier la formulation comme suit: "*Vaspace Plus doit être utilisé avec prudence chez patients atteints de porphyrie*".

### **Profil lipidique**

Plusieurs RCP de Vaspace Plus incluait une mise en garde concernant l'effet des thiazides sur le profil lipidique.

Le CHMP a accepté la majeure partie de la proposition du TAMM d'inclure cet effet indésirable des thiazides dans la rubrique 4.8 et non pas dans la rubrique 4.4.

Le CHMP a approuvé la majeure partie de la proposition du TAMM, sauf en ce qui concerne la grossesse. Le TAMM était d'accord avec le commentaire du CHMP et la formulation recommandée par le PhVWP a été adoptée comme texte harmonisé.

## **Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

De nombreux médicaments étaient répertoriés pour Vaspace Plus dans un ou plusieurs RCP nationaux. Le nombre de produits pour Vaspace Plus est considérablement plus élevé que pour le cilazapril seul, car de nombreuses molécules ont été ajoutées pour lesquelles une interaction potentielle avec l'hydrochlorothiazide était suspectée.

Le CHMP a demandé au TAMM d'aligner cette rubrique sur le RCP harmonisé de Vaspace, pour ce qui concerne le composant inhibiteur de l'ECA. Pour l'hydrochlorothiazide, il a été demandé au TAMM d'inclure les interactions possibles avec la digoxine et de compléter la liste avec des agents tels que les relaxants musculaires non dépolarisants, les sels de calcium et la vitamine D, les anticholinergiques, l'amantidine, les médicaments cytotoxiques, la cyclosporine.

Suite à la demande du CHMP, le TAMM a modifié le RCP. La liste des médicaments susceptibles d'interagir soit avec le cilazapril soit avec l'hydrochlorothiazide a été mise à jour. Le CHMP a approuvé les informations données sur les interactions possibles et leurs résultats.

## **Rubrique 4.6 grossesse et allaitement**

Le RCP et la fiche technique CDS initialement proposés par le TAMM comprenaient des informations additionnelles concernant l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse en tant que contre-indication pour les inhibiteurs de l'ECA. Cela reposait sur les résultats d'une étude épidémiologique, qui a établi que l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA limitée au premier trimestre

de la grossesse était associée à un risque accru de malformations congénitales majeures, notamment des malformations du système nerveux central et des reins.

Le CHMP ne partageait pas le point de vue du TAMM. À la suite de l'examen et de la discussion du potentiel tératogène des inhibiteurs de l'ECA, le PhVWP a conclu que la contre-indication des inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne se justifie pas au vu des preuves limitées concernant un risque tératogène.

Le CHMP a estimé que la contre-indication pendant le premier trimestre de la grossesse doit être supprimée des informations sur le produit de Vascace Plus et que les IP doivent être mises à jour pour y inclure la formulation recommandée par le PhVWP tant pour la grossesse que pour l'allaitement. Le texte original proposé concernant le composant hydrochlorothiazide de Vascace Plus était déjà en concordance avec la formulation du PhVWP. Il n'a donc pas été modifié.

Le texte révisé proposé concernant l'allaitement a été aligné sur celui approuvé pour le RCP de Vascace, avec des modifications mineures pour correspondre à l'association cilazapril + hydrochlorothiazide. Le CHMP a approuvé le texte harmonisé.

#### **Rubrique 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le texte proposé était en concordance avec la formulation utilisée dans les RCP nationaux de Vascace Plus et était identique à celui proposé pour la version révisée du RCP de Vascace harmonisé pour l'UE.

Le CHMP, considérant que, sur la base de l'action pharmacologique du médicament, il existe un effet plausible d'influer sur l'aptitude à conduire, a approuvé la formulation suivante: *«Lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des vertiges et de la fatigue peuvent parfois survenir pendant le traitement par Vascace Plus (voir rubriques 4.4 et 4.8)».*

#### **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

Le résumé proposé pour le profil de sécurité a déjà été mis à jour par le TAMM en tenant compte des lignes directrices les plus récentes et de la définition du terme «fréquence» utilisé dans les études présentées comme preuves.

Le TAMM s'est appuyé pour cette rubrique sur les méta-analyses du traitement en monothérapie et du traitement d'association, qui ont été publiées.

Les estimations de la fréquence étaient fondées sur la proportion de patients signalant chaque réaction indésirable (RI) pendant les études cliniques de Vascace Plus. Pour les RI énumérées dans le RCP qui n'avaient pas été mentionnées dans les études cliniques, la catégorie de fréquence correspondante a été attribuée en appliquant la méthode de la «règle de trois», recommandée dans les lignes directrices relatives au RCP.

La RI «maux de tête» a été incluse dans la liste des RI attribuables au cilazapril, comme le demandait le CHMP, dans la catégorie «fréquent». Une note explicative a été ajoutée dans la sous-rubrique (c) *Description d'une sélection de réactions indésirables* comme suit: *«Les maux de tête constituent une réaction indésirable fréquemment signalée, bien que leur incidence soit plus élevée chez les patients recevant un placebo que chez ceux recevant l'association cilazapril + hydrochlorothiazide».*

En outre, les noms et l'ordre des classes de systèmes d'organes (CSO) ont été alignés pour le cilazapril et l'hydrochlorothiazide sur ceux du système MedDRA.

La RI «syndrome de type lupus» est désormais répertoriée sous la CSO Affections du système immunitaire dans les deux sous-rubriques du tableau des RI (à savoir, RI attribuables au cilazapril et RI attribuables à l'hydrochlorothiazide).

Le CHMP a approuvé la proposition du TAMM après l'harmonisation des catégories de fréquences utilisées dans le RCP de Vascace Plus avec celles du RCP de Vascace. Comme demandé, la RI «arythmie», apparaissant déjà dans le tableau de RI attribuables au cilazapril a été ajoutée dans le tableau de RI attribuables à l'hydrochlorothiazide.

#### **Rubrique 4.9 Surdosage**

Le TAMM a proposé des instructions suffisamment concises pour le traitement d'un surdosage par l'association cilazapril/hydrochlorothiazide, car des informations trop détaillées peuvent ne pas refléter la situation d'un patient particulier en surdosage.

Le CHMP a reconnu que la partie de cette rubrique concernant le cilazapril avait été alignée avec le RCP approuvé pour Vasace. Les informations relatives au surdosage de l'hydrochlorothiazide sont en concordance avec celles des RCP d'autres associations approuvées d'inhibiteurs de l'ECA avec l'hydrochlorothiazide (ramipril/hydrochlorothiazide). Le CHMP a approuvé cette rubrique.

### **Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Le texte suggéré pour cette rubrique de l'étiquette harmonisée était identique à la formulation figurant dans la fiche technique CDS. Il présentait de manière succincte certains faits importants concernant ces deux molécules. La revue de publications récentes sur ce sujet n'a pas permis d'identifier de nouvelles informations sur le cilazapril considérées comme importantes pour les médecins pour traiter leurs patients par Vasace Plus et qui devraient être incluses dans ce document. Le paragraphe «Études clinique/études d'efficacité» a été légèrement reformulé pour plus de clarté.

Le CHMP a approuvé la formulation harmonisée pour cette rubrique.

### **Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

À l'exception de quelques informations supplémentaires sur la distribution du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide, le texte suggéré pour cette rubrique de l'étiquette harmonisée était identique à la formulation figurant dans la fiche technique CDS du TAMM. Il présentait de manière succincte certains faits importants concernant ces deux molécules. La revue de publications récentes sur ce sujet n'a pas permis d'identifier de nouvelles informations sur le cilazapril considérées comme importantes pour les médecins pour traiter leurs patients par Vasace Plus et qui devraient être incluses dans ce document.

Des informations sur les propriétés pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide dans des populations spéciales ont été ajoutées à la rubrique 5.2.

Le CHMP a approuvé la formulation harmonisée.

### **Rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique**

La formulation proposée par le TAMM comprenait toutes les informations fournies dans les RCP individuels dans les différents pays. Elle reprenait les informations importantes sur les données de sécurité non clinique pour le cilazapril et l'hydrochlorothiazide.

Le CHMP a approuvé la formulation harmonisée.



*Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice*

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Vasce Plus et les noms associés (voir Annexe I).