

## **Allegato II**

*Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali*

## Conclusioni scientifiche

### *Sintesi generale della valutazione scientifica di Vaspace Plus e denominazioni associate (cfr. allegato I)*

Vaspace Plus è un'associazione di cilazapril (un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina) e idroclorotiazide (un agente diuretico tiazidico). Vaspace Plus è usato nel trattamento dell'ipertensione in pazienti che non rispondono in maniera soddisfacente ai due componenti somministrati singolarmente.

Vaspace Plus è stato incluso nell'elenco dei prodotti il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) doveva essere armonizzato, a causa delle decisioni nazionali divergenti degli Stati membri per quanto riguarda l'autorizzazione del prodotto. Il CHMP ha esaminato un certo numero di aree di discordanza nelle informazioni del prodotto.

### **Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto come testo armonizzato il seguente enunciato: *"Vaspace Plus è indicato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata con il solo cilazapril o la sola idroclorotiazide e che si sono stabilizzati con la somministrazione dei singoli componenti nelle stesse proporzioni"*.

Questo enunciato delle indicazioni terapeutiche per Vaspace Plus era identico in molti paesi dell'UE.

Un diuretico come idroclorotiazide migliora l'efficacia dell'ACE-inibitore stimolando il sistema renina-angiotensina e mutando lo stato ipertensivo in una condizione maggiormente dipendente da renina.

A sostegno dell'indicazione proposta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato quattro studi clinici controllati mediante placebo sponsorizzati da Roche e condotti su 2 084 pazienti affetti da ipertensione. Tra questi pazienti con ipertensione da lieve a moderata (pressione diastolica in posizione seduta 95 – 115 mm hg), 1 027 pazienti sono stati trattati con l'associazione cilazapril/idroclorotiazide, 453 pazienti solo con cilazapril e 366 solo con idroclorotiazide e 238 pazienti hanno ricevuto il placebo. Più di 600 di questi pazienti hanno ricevuto l'associazione cilazapril/idroclorotiazide per 6 mesi o più, e approssimativamente 200 di questi pazienti sono stati trattati con l'associazione per un anno o più.

In aggiunta ai pazienti di queste prove cliniche, l'efficacia dell'associazione è stata valutata inoltre in 1 297 pazienti della domanda di registrazione come nuovo medicinale (new drug application - NDA) originaria della monoterapia con cilazapril che sono stati trattati con cilazapril e idroclorotiazide aggiuntiva.

Nella valutazione dell'effetto di abbassamento della pressione arteriosa dell'associazione i risultati di questi studi hanno dimostrato che l'aggiunta di idroclorotiazide a un regime di cilazapril aumenta la riduzione della pressione diastolica in posizione seduta (SDBP).

In uno studio (protocollo n. N2960C) è stato dimostrato che la SDBP subiva una diminuzione complessiva di 4,3 mm Hg prima dell'aggiunta di idroclorotiazide e di 11,1 mm Hg dopo l'aggiunta di idroclorotiazide.

Inoltre, uno studio multicentro a lungo termine, randomizzato, in cieco, a gruppi paralleli è stato condotto specificamente in pazienti anziani con ipertensione da lieve a moderata. In questo studio sono stati inclusi in totale 214 pazienti (fascia di età 64-81 anni). Tra questi pazienti, 108 pazienti erano stati trattati inizialmente con cilazapril e 106 pazienti con idroclorotiazide. Tra questi, 68 pazienti rispondevano alla monoterapia con cilazapril e 70 pazienti a idroclorotiazide. I 76 pazienti non rispondenti sono stati trattati con la terapia associata. L'effetto antiipertensivo nel gruppo a cui veniva somministrata la terapia associata si manteneva per tutta la durata di questo studio a lungo termine ed era di entità simile a quello osservato dopo le prime settimane di associazione della terapia cilazapril/idroclorotiazide senza sviluppo di tolleranza alla terapia. Il picco dell'effetto antiipertensivo

dell'associazione (vale a dire 15 mm Hg) non provocava maggiore incidenza di eventi ipotensivi, che potrebbero rappresentare un problema in pazienti anziani.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre presentato gli studi pubblicati in merito alla valutazione dell'associazione di cilazapril e idroclorotiazide: Pordy et al. (1995; 1994), Martina et al. (1994), Yodfat et al. (1994) e Sanchez (1989).

Il CHMP ha osservato che la sostituzione dell'associazione libera dei principi attivi somministrati alla stessa dose rappresenta un'indicazione accettabile sulla base della lunga esperienza di uso concomitante. Inoltre, l'integrazione di cilazapril può essere accettata dato che la dose di idroclorotiazide è bassa e adatta come dose iniziale nella terapia associata di pazienti non rispondenti agli ACEI e sono disponibili alcuni dati circa l'efficacia e la sicurezza in pazienti non rispondenti alla monoterapia con cilazapril. Il CHMP ha inoltre ritenuto che l'integrazione di idroclorotiazide per i pazienti non rispondenti a idroclorotiazide non può essere accettata dato che nell'associazione fissa è disponibile solo la dose massima di cilazapril e la titolazione della dose deve essere effettuata con i componenti singoli.

Il CHMP, sulla base di queste considerazioni, ha accettato il seguente enunciato armonizzato per l'indicazione: "*Vascace Plus è indicato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata con il solo cilazapril*".

#### **Sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Diversi studi clinici hanno dimostrato che dosi di 5 mg di cilazapril e 12,5 mg di idroclorotiazide generavano una riduzione maggiore della pressione arteriosa rispetto ai singoli componenti in pazienti con ipertensione da lieve a moderata la cui pressione arteriosa non poteva essere normalizzata con il solo cilazapril.

Per giustificare il dosaggio proposto (5 mg di cilazapril e 12,5 mg di idroclorotiazide), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dati ricavati da diversi studi randomizzati controllati mediante placebo. Questi studi sono stati condotti su pazienti assegnati in modo randomizzato a uno di diversi gruppi di trattamento possibili con dosi di cilazapril di 0,5 mg, 1,0 mg o 2,5 mg e dosi di idroclorotiazide di 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg da soli o in associazione. La dose più bassa che generava un effetto significativo era una dose di 2,5/6,25 mg.

La raccomandazione della dose giornaliera, somministrata una volta al giorno, si basa sul rilevato potenziamento dell'effetto antiipertensivo risultante da una dose apparentemente subterapeutica di idroclorotiazide in associazione con cilazapril.

Raddoppiando la dose iniziale (5,0 mg di cilazapril e 12,5 mg di idroclorotiazide) si otteneva un ulteriore aumento dell'efficacia.

L'analisi di singoli studi suggeriva che in pratica tutte le dosi di cilazapril somministrate con 25 mg di idroclorotiazide hanno effetti simili sulla pressione arteriosa minima.

Sulla base di questi dati, l'associazione di cilazapril 5 mg con idroclorotiazide 12,5 mg, somministrata una volta al giorno, rappresenta una scelta clinica razionale per pazienti la cui pressione arteriosa non si normalizza con la monoterapia a base di cilazapril.

Il CHMP ha accettato il seguente enunciato armonizzato per la posologia: "*Il dosaggio di Vascace Plus è di una compressa (5,0 mg di cilazapril e 12,5 mg di idroclorotiazide) somministrata una volta al giorno*".

#### *Pazienti con insufficienza renale*

L'enunciazione del Core Data Sheet (CDS) per i pazienti con funzionalità renale compromessa è stata usata in questa sezione dell'RCP nella maggior parte dei paesi. Il CHMP ha accettato l'enunciato riportato di seguito: "*Quando è necessaria una terapia diuretica concomitante in pazienti con grave insufficienza renale, si preferisce usare un diuretico dell'ansa piuttosto che un diuretico tiazidico in associazione con cilazapril. Di conseguenza, Vascace Plus non è raccomandato per pazienti con grave insufficienza renale (cfr. sezione 4.3)*".

#### *Pazienti con cirrosi epatica*

Le raccomandazioni di dosaggio fornite per pazienti cirrotici/con funzionalità epatica compromessa variavano in misura considerevole tra gli Stati membri. In diversi paesi non erano riportate nella sezione 4.2 informazioni su questo gruppo di pazienti. In altri paesi veniva riportato un enunciato modificato comprendente anche la funzionalità epatica compromessa oppure veniva segnalata una controindicazione per pazienti con insufficienza epatica.

L'associazione patofisiologica tra insufficienza epatica, funzione cardiovascolare e ipertensione arteriosa è complessa. Il trattamento è difficile e piuttosto infrequente, dato che i pazienti cirrotici tendono ad avere una bassa pressione arteriosa. La terapia associata con agenti antiipertensivi è raramente necessaria. Il trattamento deve essere attuato con molta cautela a motivo delle proprietà terapeutiche di cilazapril ed è stato aggiunto un riferimento incrociato alla sezione 4.4.

Il CHMP ha accettato l'enunciato riportato di seguito: *"Dato che in pazienti con cirrosi epatica trattati con dosi standard di ACE-inibitori può presentarsi un livello significativo di ipotensione, se pazienti con cirrosi epatica dovessero necessitare del trattamento con cilazapril e idroclorotiazide è necessaria un'attenta titolazione delle dosi di ciascun singolo componente (cfr. sezione 4.4)".*

#### *Pazienti anziani*

Nell'RCP di diversi paesi è stato usato un enunciato identico o leggermente modificato. Dato che non si prevede di iniziare il trattamento con l'associazione fissa, il CHMP ha accettato l'enunciato riportato di seguito: *"In studi clinici, l'efficacia e la tollerabilità della somministrazione concomitante di cilazapril e idroclorotiazide era simile in pazienti sia anziani sia più giovani con ipertensione, anche se i dati farmacocinetici mostrano una clearance [eliminazione] ridotta per entrambi i componenti nei pazienti anziani (cfr. sezione 5.2)".*

#### *Bambini*

Il CHMP ha convenuto che l'uso di Vaspace Plus non è raccomandato nei bambini.

### **Sezione 4.3 Controindicazioni**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riconosciuto il numero di controindicazioni presenti nell'RCP degli Stati membri e ha spiegato che:

- le controindicazioni erano talvolta *relative* e non *assolute*. In alcuni RCP, le controindicazioni relative erano discusse nella sezione 4.4 (Avvertenze e precauzioni speciali), invece che nella sezione 4.3;
- la carenza di dati riguardanti la sicurezza per gruppi di pazienti specifici era l'unica giustificazione per la segnalazione di talune controindicazioni;
- le affezioni per le quali Vaspace Plus, più che provocare un danno specifico, non rappresenta il trattamento raccomandato (per esempio l'iperaldosteronismo) sono elencate come "controindicazioni".

Inoltre, secondo la raccomandazione del gruppo di lavoro Farmacovigilanza (PhVWP), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono controindicati durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza ma non durante il primo trimestre di gravidanza o l'allattamento. Il CHMP ha accettato la modifica del testo *"Gravidanza e allattamento (cfr. sezione 4.6)"* in questa sezione in *"Secondo e terzo trimestre di gravidanza (cfr. sezioni 4.4 e 4.6)".*

### **Sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Tra i diversi Stati membri esistevano differenze di livello di dettaglio per le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego.

In alcuni Stati membri erano incluse nelle avvertenze informazioni aggiuntive in relazione a: rischio di ipotensione, ipertensione renovascolare/stenosi delle arterie renali, trapianto di rene, impiego con insufficienza cardiaca concomitante, anemia, tosse, gruppi etnici, aldosteronismo primario e doping.

Nel caso in cui le avvertenze e le precauzioni riguardavano il cilazapril, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un testo simile a quello usato per il Vaspace recentemente armonizzato.

Per supportare la sezione 4.4 proposta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato esami degli effetti indesiderati di ACE-inibitori e di diuretici tiazidici tratti dalla letteratura scientifica disponibile:

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

Alcuni RCP includevano sotto l'intestazione "ipotensione" avvertenze circa l'uso di anestetici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di includere nella sezione 4.4 un'avvertenza separata riguardante questo argomento.

### ***Insufficienza renale***

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di includere un'avvertenza riguardante l'ipotensione e l'insufficienza renale derivanti dalla terapia associata con cilazapril e idroclorotiazide in pazienti affetti da stenosi delle arterie renali.

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di allineare l'RCP per Vaspace Plus con l'RCP approvato di Vaspace e ha accettato l'enunciato armonizzato per questo sottoparagrafo.

### ***Angioedema***

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di descrivere i sintomi/segni di angioedema in modo più succinto rispetto ad alcuni RCP attuali, e di usare il termine "*edema orofaringeo acuto e ostruzione delle vie aeree*" (come nell'analisi di Meyler). Il testo proposto includeva un'enunciazione generica riguardante il trattamento di emergenza dell'angioedema. Indicazioni specifiche di trattamento non erano incluse dato che i protocolli di trattamento possono variare a seconda dei paesi.

### ***Anafilassi***

Alcuni RCP comprendevano una descrizione dettagliata dei sintomi di anafilassi. Il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e accettato dal CHMP per l'anafilassi era coerente con il CDS di Vaspace Plus attuale e con le analisi degli ACE-inibitori in Meyler e Martindale.

### ***Disturbi epatici***

Il testo proposto per i disturbi epatici conteneva tutte le informazioni fornite nel CDS e negli RCP locali per Vaspace Plus, ed era coerente con l'enunciato usato nelle analisi di Meyler e Martindale. L'osservazione riguardante il rischio maggiore di ipotensione in pazienti cirrotici, già incluso in alcuni RCP, era supportata dall'analisi di Meyler. Il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comprendeva inoltre un'osservazione aggiuntiva riguardante l'uso di ACE-inibitori in pazienti con cirrosi epatica e ascite, come indicato dal CHMP per l'RCP di Vaspace armonizzato a livello europeo.

### ***Elettroliti serici***

Disturbi elettrolitici comprendenti ipokalemia, iponatremia e disidratazione sono principalmente associati a tiazidi, mentre gli ACE-inibitori possono provocare iperkalemia. Il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si basava sulle analisi di Meyler di ACE-inibitori e diuretici tiazidici, ed è coerente con il CDS e la maggior parte degli RCP attuali per Vaspace Plus.

Alcuni RCP raccomandano che eventuali squilibri dei fluidi e degli elettroliti vengano corretti prima di cominciare il trattamento. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha proposto di includere tale avvertenza dato che questo è considerato implicito nell'avvertenza che indica ai pazienti la necessità di monitorare regolarmente la funzione renale e gli elettroliti, inclusa nell'RCP proposto. Il CHMP ha accettato tale approccio.

### ***Gotta***

La gotta era menzionata come controindicazione in alcuni RCP per Vasce Plus, ed era compresa nella sezione 4.4 nella maggior parte degli altri RCP e nei CDS. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di includere un'avvertenza riguardante la gotta nella sezione 4.4.

È comunemente noto il fatto che la classe dei tiazidi può aumentare i livelli di acido urico (Meyler; Martindale). Tuttavia, un'analisi della letteratura indica che idroclorotiazide a basso dosaggio (per esempio 12,5 mg/giorno) è associata a un aumento solo minimo dell'acido urico serico, non rilevante dal punto di vista clinico. Per di più, l'aggiunta di un ACE-inibitore può attenuare ulteriormente questo effetto. In considerazione di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha indicato di includere un'avvertenza riguardante l'uso di tiazidi in pazienti con anamnesi di gotta, ma di non includere la gotta come controindicazione.

### ***Porfiria***

L'attuale CDS e alcuni RCP comprendevano un'avvertenza riguardante l'uso di tiazidi in pazienti con porfiria sulla base di un'avvertenza presente nell'analisi di Martindale. L'avvertenza è probabilmente basata su problemi di reattività incrociata con antibiotici a base di sulfonammide, che notoriamente aggravano la porfiria. Tuttavia, l'idroclorotiazide è attualmente annoverata tra le sostanze "sicure" o "probabilmente sicure" da diverse autorità (per esempio la European Porphyria Initiative <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; il Drug Data-Base for Acute Porphyria <http://www.drugs-porphyrria.com>). Sulla base di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di modificare l'enunciato come segue: "*Vasce Plus deve essere usato con cautela in pazienti con porfiria*".

### ***Profilo lipidico***

Diversi RCP per Vasce Plus comprendevano un'avvertenza riguardante l'effetto della tiazide sul profilo lipidico. Il CHMP ha accettato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di includere questo effetto indesiderato delle tiazidi nella sezione 4.8 ma non nella sezione 4.4.

Il CHMP ha accettato la maggior parte delle proposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio eccetto riguardo alla gravidanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accolto l'osservazione del CHMP ed è stato usato l'enunciato raccomandato dal PhVWP come testo armonizzato.

### **Sezione 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

Per Vasce Plus sono stati elencati numerosi medicinali in uno o in più RCP locali. Il numero di prodotti per Vasce Plus è considerevolmente più elevato che per il cilazapril da solo, dato che sono state aggiunte numerose molecole per il sospetto rischio di interazione con l'idroclorotiazide.

Il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di allineare questa sezione con l'RCP armonizzato relativo a Vasce per quanto riguarda il componente ACEI. Per l'idroclorotiazide, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dovuto includere le possibili interazioni con digossina e completare l'elenco con agenti come miorilassanti non depolarizzanti, sali di calcio e vitamina D, anticolinergici, amantidina, farmaci citotossici, ciclosporina.

Su richiesta del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha modificato l'RCP. L'elenco di farmaci che possono interagire con cilazapril o con idroclorotiazide è stato aggiornato. Le informazioni fornite circa le possibili interazioni e i relativi esiti sono accettate dal CHMP.

### **Sezione 4.6 Gravidanza e allattamento**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inizialmente proposto che l'RCP e il CDS contenessero alcune informazioni aggiuntive riguardanti l'uso di ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza come controindicazione per gli ACE-inibitori. Questo era basato sui risultati di uno studio epidemiologico che ha scoperto che l'esposizione ad ACE-inibitori limitata al primo

trimestre di gravidanza era associata a un rischio maggiore di gravi malformazioni congenite comprendenti malformazioni del sistema nervoso centrale e renali.

Il CHMP non ha accettato la posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Dopo analisi e discussione del potenziale teratogeno di ACE-inibitori, il gruppo di lavoro Farmacovigilanza (PhVWP) è giunto alla conclusione che la controindicazione relativa ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non era giustificata date le prove limitate riguardo a un rischio teratogeno.

Il CHMP ha concluso che la controindicazione durante il primo trimestre di gravidanza dovesse essere eliminata dalle informazioni del prodotto di Vasce Plus e che le informazioni del prodotto dovessero essere aggiornate in modo tale da includere l'enunciato raccomandato dal PhVWP per quanto riguarda sia la gravidanza sia l'allattamento.

Il testo originario proposto riguardante il componente di idroclorotiazide di Vasce Plus era già in accordo con l'enunciato del PhVWP. Di conseguenza non è stato modificato.

Il testo proposto rivisto riguardante l'allattamento al seno è stato allineato con quello accettato per l'RCP di Vasce, con modifiche minori che riflettono l'associazione di cilazapril + idroclorotiazide. Il CHMP ha accettato il testo armonizzato.

#### **Sezione 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il testo proposto era coerente con l'enunciato usato negli attuali RCP locali per Vasce Plus, ed era identico a quello proposto per la versione rivista dell'RCP armonizzato a livello europeo per Vasce. Il CHMP, ritenendo che vi siano possibili effetti di compromissione della capacità di guidare dovuti all'azione farmacologica del medicinale, ha accettato quanto riportato di seguito: *"Poiché durante il trattamento con Vasce Plus possono manifestarsi occasionalmente capogiri e affaticamento, di ciò si deve tenere conto quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari (cfr. sezioni 4.4 e 4.8)".*

#### **Sezione 4.8 Effetti indesiderati**

Il riassunto proposto del profilo di sicurezza è stato aggiornato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tenendo in considerazione le linee guida più recenti e la definizione di "frequenza" usata negli studi come prova di supporto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha usato le meta-analisi della monoterapia e della terapia associata come base della presente sezione.

Le valutazioni della frequenza sono state basate sulla proporzione di pazienti che hanno riferito ciascuna reazione avversa nel corso degli studi clinici su Vasce Plus. Per le reazioni avverse al farmaco (ADR) elencate nell'RCP ma non riportate negli studi clinici, la categoria di frequenza pertinente è stata assegnata usando l'approccio della "regola del 3" raccomandato nelle linee guida SmPC.

La "cefalea" è stata inclusa nell'elenco di ADR che possono essere attribuite a cilazapril, come richiesto dal CHMP, nella categoria "comune". La seguente nota esplicativa è stata inclusa nella sottosezione (c) *Descrizione delle reazioni avverse selezionate: "La cefalea è un evento avverso comunemente riferito, anche se l'incidenza è maggiore in pazienti che hanno ricevuto placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto cilazapril + idroclorotiazide".*

Inoltre, le denominazioni e l'ordine delle classi sistemico-organiche (SOC) sono stati allineati per cilazapril e idroclorotiazide secondo MedDRA.

L'ADR "sindrome di tipo lupus" è ora elencata nella SOC disturbi del sistema immunitario in entrambe le sottosezioni della tabella di ADR (vale a dire ADR attribuibili a cilazapril e ADR attribuibili all'idroclorotiazide).

Il CHMP ha accettato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dopo che le categorie di frequenza usate nell'RCP di Vasce Plus erano state armonizzate con quelle dell'RCP per Vasce. Secondo quanto richiesto, l'ADR "aritmia", già mostrata nella tabella di ADR attribuibili a cilazapril, è stata aggiunta alla tabella di ADR attribuibili a idroclorotiazide.

#### **Sezione 4.9 Sovradosaggio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto istruzioni sufficientemente concise per il trattamento di un sovradosaggio con l'associazione di cilazapril/idroclorotiazide dato che informazioni troppo dettagliate possono non riflettere la situazione di un paziente in una condizione di sovradosaggio specifica.

Il CHMP ha riconosciuto che la parte relativa al cilazapril della presente sezione è stata allineata con l'RCP relativo a Vaspace approvato. Le informazioni sul sovradosaggio di idroclorotiazide sono coerenti con altri RCP di combinazioni di ACEI e idroclorotiazide (ramipril/idroclorotiazide) approvati. Il CHMP ha accettato questa sezione.

### **Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Il testo indicato per questa sezione dell'etichetta armonizzata era identico all'enunciato presente nel CDS. Esso presentava in breve alcuni importanti dati relativi a queste due molecole. Dall'analisi di pubblicazioni recenti su questo argomento non sono emerse nuove informazioni sul cilazapril considerate pertinenti per i medici nel trattamento dei loro pazienti con Vaspace Plus e che dovevano essere incluse nel presente documento. Il paragrafo "Studi clinici/di efficacia" è stato leggermente riformulato a scopo di maggiore chiarezza.

Il CHMP ha accettato l'enunciato armonizzato in questa sezione.

### **Sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Ad eccezione di alcune informazioni aggiuntive fornite sulla distribuzione di cilazapril e idroclorotiazide, il testo indicato per questa sezione dell'etichetta armonizzata era identico all'enunciato presente nel CDS del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Esso presentava in breve alcuni importanti dati relativi a queste due molecole. Dall'analisi di pubblicazioni recenti su questo argomento non sono state identificate informazioni sulle proprietà farmacocinetiche di cilazapril e di idroclorotiazide considerate pertinenti per i medici nel trattamento dei loro pazienti con Vaspace Plus e che dovevano essere incluse nel presente documento.

Informazioni sulla farmacocinetica di idroclorotiazide nelle popolazioni speciali sono state aggiunte alla sezione 5.2.

Il CHMP ha accettato l'enunciato armonizzato.

### **Sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'enunciato proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio integrava tutte le informazioni fornite nei singoli RCP nei diversi paesi. Esso rifletteva le informazioni pertinenti sui dati di sicurezza non clinici con cilazapril e idroclorotiazide.

Il CHMP ha accettato l'enunciato armonizzato.



***Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo***

Considerato che

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica all'interno del comitato

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III, per Vascace Plus e denominazioni associate (cfr. allegato I).