

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Vascace Plus și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Vascace Plus este o combinație de cilazapril (un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) și hidroclorotiazidă (un agent diuretic tiazidic). Vascace Plus se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții care nu răspund în mod satisfăcător la fiecare componentă administrată separat.

Vascace Plus a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP-uri), datorită deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produsului. CHMP a analizat o serie de puncte de dezacord în informațiile despre produs.

Secțiunea 4.1 Indicații terapeutice

DAPP a propus ca text armonizat următoarea formulare: „*Vascace Plus este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții la care tensiunea arterială nu este controlată suficient cu cilazapril în monoterapie sau cu hidroclorotiazidă în monoterapie și care au fost stabilizați cu componentele individuale administrate în aceleași proporții.*”

Această formulare a indicațiilor terapeutice pentru Vascace Plus era identică în multe țări ale UE.

Un diuretic precum hidroclorotiazida potențează eficacitatea inhibitorului ECA prin stimularea sistemului renină-angiotensină și transformarea stării hipertensive într-o afecțiune cu dependență de renină crescută.

Pentru a justifica indicația propusă, DAPP a prezentat 4 studii clinice controlate prin placebo, sponsorizate de Roche și desfășurate la 2084 de pacienți hipertensivi. Dintre acești pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată (tensiune arterială diastolică în poziție așezat de 95-115 mm Hg), 1027 de pacienți au fost tratați cu cilazapril/hidroclorotiazidă în combinație, 453 de pacienți cu cilazapril și 366 cu hidroclorotiazidă în monoterapie, iar 238 de pacienți au primit placebo. Peste 600 dintre acești pacienți au primit combinația de cilazapril/hidroclorotiazidă timp de 6 luni și mai mult, iar aproximativ 200 dintre acești pacienți au fost tratați cu această combinație timp de un an sau mai mult.

În afară de pacienții din aceste studii clinice, eficacitatea combinației a fost, de asemenea, evaluată la 1297 de pacienți în cadrul cererii inițiale de autorizare a unui nou medicament (CAM) pentru cilazapril în monoterapie, care au fost tratați cu cilazapril și hidroclorotiazidă concomitent. Evaluând efectul combinației de scădere a tensiunii arteriale, rezultatele acestor studii au demonstrat că asocierea hidroclorotiazidei la un regim cu cilazapril crește reducerea tensiunii arteriale diastolice în poziție așezat (TADA).

Într-un studiu (nr. protocol N2960C), s-a demonstrat că pacienții au înregistrat o scădere totală a TADA de 4,3 mm Hg înainte de adăugarea hidroclorotiazidei și de 11,1 mm Hg după adăugarea hidroclorotiazidei.

În plus, un studiu multicentric pe termen lung, randomizat, în regim orb, pe grupuri paralele a fost realizat special la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. În total, 214 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 64 și 81 de ani) au fost incluși în acest studiu. Dintre acești pacienți, 108 fuseseră tratați inițial cu cilazapril, iar 106 cu hidroclorotiazidă. Dintre aceștia, 68 de pacienți au răspuns la monoterapia cu cilazapril, iar 70 de pacienți la cea cu hidroclorotiazidă. Cei 76 de pacienți care nu răspunseseră la monoterapie au fost tratați cu terapia combinată. Efectul antihipertensiv pentru grupul tratat cu terapia combinată s-a menținut pe întreaga durată a acestui studiu pe termen lung și a avut o amploare similară cu cea observată după primele săptămâni de terapie cu cilazapril/hidroclorotiazidă în combinație fără apariția toleranței pentru terapie. Amploarea efectului antihipertensiv al combinației în punctul maxim (respectiv, 15 mm Hg) nu s-a materializat într-o incidență crescută a evenimentelor hipotensive, care ar putea fi un motiv de îngrijorare la pacienții vârstnici.

De asemenea, DAPP a prezentat studii publicate care au evaluat combinația de cilazapril și hidroclorotiazidă: Pordy *et al* (1995; 1994), Martina *et al* (1994), Yodfat *et al.* (1994) și Sanchez (1989).

CHMP a remarcat că substituția combinației libere a substanțelor active administrate în aceeași doză este o indicație acceptabilă pe baza experienței îndelungate a utilizării concomitente. De asemenea, asocierea în cazul cilazaprilului poate fi acceptată întrucât doza de hidroclorotiazidă este scăzută și adecvată ca doză inițială în tratamentul combinat al pacienților fără răspuns la IECA și există unele date disponibile cu privire la eficacitate și siguranță la pacienții fără răspuns la cilazapril în monoterapie. CHMP a considerat, de asemenea, că asocierea în cazul hidroclorotiazidei și la pacienții fără răspuns la hidroclorotiazidă nu poate fi acceptată întrucât doar doza maximă de cilazapril este disponibilă în combinația fixă, doza trebuind crescută prin titrarea componentelor individuale.

Pe baza acestor considerații, CHMP a aprobat următoarea formulare armonizată pentru indicație: „*Vasace Plus este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții la care tensiunea arterială nu este controlată suficient cu cilazapril în monoterapie.*”

Secțiunea 4.2 Doze și mod de administrare

Mai multe studii clinice au demonstrat că doze de 5 mg cilazapril și 12,5 mg hidroclorotiazidă au generat o reducere mai mare a tensiunii arteriale decât oricare din componentele individuale la pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată la care tensiunea arterială nu putea fi normalizată cu cilazapril în monoterapie.

Pentru a justifica doza propusă (5 mg cilazapril și 12,5 mg hidroclorotiazidă), DAPP a prezentat date din mai multe studii randomizate controlate prin placebo. Acestea au fost realizate cu pacienți randomizați într-unul din mai multe grupuri de tratament posibile cu doze de cilazapril de 0,5 mg, 1,0 mg sau 2,5 mg și doze de hidroclorotiazidă de 6,25 mg, 12,5 mg sau 25 mg în monoterapie sau în combinație. Doza minimă care a generat un efect semnificativ a fost o doză de 2,5/6,25 mg.

Recomandarea de dozare zilnică unică se bazează pe constatarea că o doză aparent subterapeutică de hidroclorotiazidă în asociere cu cilazapril duce la potențarea efectului antihipertensiv.

Dublarea dozei inițiale (5,0 mg cilazapril/12,5 mg hidroclorotiazidă) a determinat o creștere suplimentară a eficacității.

Analiza studiilor individuale a sugerat că practic toate dozele de cilazapril administrate împreună cu 25 mg hidroclorotiazidă au efecte similare asupra tensiunii arteriale în punctul minim.

Pe baza acestor date, combinația de cilazapril 5 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg, administrată o dată pe zi, este o opțiune clinică rațională pentru pacienții la care tensiunea arterială nu este normalizată cu cilazapril în monoterapie.

CHMP a aprobat următoarea formulare armonizată pentru posologie: „*Doza de Vasace Plus este de un comprimat (5,0 mg cilazapril și 12,5 mg hidroclorotiazidă) administrat o dată pe zi.*”

Pacienți cu insuficiență renală

În majoritatea țărilor a fost utilizată formularea din fișa de date centrală (CDS) pentru pacienții cu insuficiență renală în această secțiune a RCP-urilor. CHMP a fost de acord cu următoarea formulare: „*Când este necesară terapia concomitentă cu diuretice la pacienții cu insuficiență renală severă, este de preferat un diuretic de ansă în locul unui diuretic tiazidic pentru utilizare împreună cu cilazapril. Prin urmare, Vasace Plus nu este recomandat pentru pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).*”

Pacienți cu ciroză hepatică

Recomandările de dozare indicate pentru pacienții cu ciroză/insuficiență hepatică au variat considerabil între statele membre. În mai multe țări, nu au existat informații la secțiunea 4.2 privind acest grup de pacienți. În alte țări, a fost introdusă o afirmație modificată, incluzând, de asemenea, insuficiența hepatică, sau se contraindica tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică. Asocierea fiziopatologică dintre insuficiența hepatică, funcția cardiovasculară și hipertensiunea arterială este complexă. Tratamentul este dificil și destul de rar, întrucât pacienții cu ciroză au tendința de a prezenta tensiune arterială scăzută. Terapia combinată cu agenți antihipertensivi este rareori necesară. Este necesar un tratament extrem de prudent din cauza proprietăților terapeutice ale cilazaprilului, fiind adăugată o trimitere la secțiunea 4.4.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare: „*Deoarece la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu doze standard de inhibitori ECA se poate produce hipotensiune arterială semnificativă, este necesară titrarea prudentă a dozei fiecărei componente individuale dacă pacienții cu ciroză hepatică au nevoie de tratament cu cilazapril și hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.4).*”

Pacienți vârstnici

În RCP-ul din mai multe țări a fost utilizată aceeași formulare sau o formulare ușor modificată. Întrucât nu se prevede inițierea tratamentului cu combinația fixă, CHMP a aprobat următoarea formulare: „*În studiile clinice, eficacitatea și tolerabilitatea cilazaprilului și hidroclorotiazidei administrate concomitent au fost similare la pacienții hipertensivi vârstnici și la cei mai tineri, deși datele farmacocinetice indică o reducere a clearance-ului ambelor componente la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).*”

Copii

CHMP a fost de acord cu faptul că utilizarea Vascace Plus nu este recomandată la copii.

Secțiunea 4.3 Contraindicații

DAPP a recunoscut numărul de contraindicații din RCP-urile statelor membre și a explicat următoarele:

- contraindicațiile sunt uneori *relative* și nu *absolute*. În unele RCP-uri, contraindicațiile relative au fost discutate la secțiunea 4.4 (Atenționări și precauții speciale), și nu la secțiunea 4.3;
- lipsa datelor referitoare la siguranță la grupuri specifice de pacienți a fost singura justificare pentru includerea anumitor contraindicații;
- la „contraindicații” sunt incluse afecțiuni pentru care Vascace Plus nu este tratamentul recomandat (de exemplu, hiperaldosteronism), deși acesta nu cauzează vătămări specifice.

De asemenea, conform recomandării PhVWP, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt contraindicați în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină dar nu în primul trimestru de sarcină sau în timpul alăptării. CHMP a fost de acord cu modificarea textului „*Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6)*” de la această secțiune în „*Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).*”

Secțiunea 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Existau diferențe ca nivel de detaliu între statele membre la atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare.

În unele state membre au fost incluse informații suplimentare la atenționări cu privire la riscul de hipotensiune arterială, hipertensiune renovasculară/stenoza arterei renale, transplant renal, utilizarea în insuficiența cardiacă concomitentă, anemie, tuse, grupuri etnice, aldosteronism primar și dopaj.

În situațiile în care atenționările și precauțiile se refereau la cilazapril, DAPP a propus un text similar cu cel utilizat pentru medicamentul Vascace recent armonizat.

Pentru a justifica secțiunea 4.4 propusă, DAPP a prezentat evaluări ale reacțiilor adverse la inhibitorii ECA și diureticele tiazidice din literatura științifică de specialitate disponibilă:

- Aronson JK (redactor). *Meyler, reacțiile adverse la medicamente: Enciclopedia internațională a reacțiilor adverse la medicamente și a interacțiunilor cu alte medicamente 2006.*
- Sweetman SC (redactor), *Martindale: Referința completă la medicamente 36.* Londra: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (accesat în sept.-nov. 2009)

Unele RCP-uri au inclus sub titlul „hipotensiune arterială” atenționări privind utilizarea anestezicelor. DAPP a propus includerea unei atenționări separate cu privire la acest aspect la secțiunea 4.4.

Insuficiență renală

DAPP a propus includerea unei atenționări cu privire la hipotensiunea arterială și insuficiența renală survenite în urma terapiei combinate cu cilazapril și hidroclorotiazidă la pacienții cu stenoză de arteră renală.

CHMP a solicitat DAPP să alinieze RCP-ul pentru Vaspace Plus la RCP-ul aprobat pentru Vaspace și a aprobat formularea armonizată pentru acest paragraf.

Angioedem

DAPP a propus ca simptomele/semnele de angioedem să fie descrise mai succint decât în unele RCP-uri actuale și să se utilizeze termenii „*edem orofaringian acut și obstrucția căilor respiratorii*” (ca în evaluarea lui Meyler). Textul propus a inclus o afirmație generală cu privire la tratamentul de urgență al angioedemului. Nu au fost incluse recomandări specifice privind tratamentul întrucât protocoalele de tratament pot varia de la o țară la alta.

Anafilaxie

Unele RCP-uri au inclus o descriere detaliată a simptomelor de anafilaxie. Textul propus de DAPP și aprobat de CHMP pentru anafilaxie a fost în concordanță cu fișa CDS actuală pentru Vaspace Plus și cu evaluările inhibitorilor ECA realizate de Meyler și Martindale.

Tulburări hepatice

Textul propus pentru tulburările hepatice a integrat toate informațiile care au fost prezentate în CDS și în RCP-urile locale pentru Vaspace Plus și a fost în concordanță cu formularea utilizată în evaluările lui Meyler și Martindale. Observația referitoare la riscul sporit de hipotensiune arterială la pacienții cu ciroză, inclusă deja în unele RCP-uri, a fost confirmată de evaluarea lui Meyler. Textul propus de DAPP a inclus, de asemenea, o observație suplimentară referitoare la utilizarea inhibitorilor ECA la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, conform sugestiei formulate de CHMP pentru RCP-ul armonizat la nivelul UE al Vaspace.

Electroliti serici

Tulburările electrolitice, incluzând hipokaliemia, hiponatriemia și deshidratarea, sunt în principal asociate cu tiazidele, în timp ce inhibitorii ECA pot cauza hiperkaliemie. Textul propus de DAPP s-a bazat pe evaluările lui Meyler ale inhibitorilor ECA și diureticelor tiazidice și este în concordanță cu CDS și cu cele mai la zi RCP-uri pentru Vaspace Plus.

Unele RCP-uri recomandă ca tulburările hidrice și electrolitice să fie corectate înainte de inițierea tratamentului. Cu toate acestea, DAPP nu a propus includerea unei astfel de atenționări întrucât a considerat că aceasta se deduce din atenționarea privind faptul că pacienții trebuie să beneficieze de monitorizarea regulată a funcției renale și a nivelurilor de electroliți, care este inclusă în RCP-ul propus. CHMP a fost de acord cu această abordare.

Gută

Guta a fost menționată drept contraindicație în unele RCP-uri pentru Vaspace Plus și a fost inclusă la secțiunea 4.4 în majoritatea celorlalte și în CDS. DAPP a propus includerea unei atenționări cu privire la gută la secțiunea 4.4.

Este un lucru binecunoscut faptul că tiazidele sunt o clasă de medicamente care pot determina creșterea nivelurilor de acid uric (Meyler; Martindale). Cu toate acestea, o trecere în revistă a literaturii de specialitate sugerează că hidroclorotiazida în doze mici (de exemplu, 12,5 mg/zi) este asociată cu o creștere minimă a acidului uric seric și într-un grad care poate să nu fie clinic relevant. De asemenea, adăugarea unui inhibitor ECA poate atenua și mai mult acest efect. Având în vedere acest lucru, DAPP a sugerat includerea unei atenționări cu privire la utilizarea tiazidelor la pacienții cu antecedente de gută, dar neinclusiunea gutei drept contraindicație.

Porfirie

Fișa CDS actuală și unele RCP-uri au inclus o atenționare cu privire la utilizarea tiazidelor la pacienții cu porfirie pe baza unei atenționări din evaluarea lui Martindale. Atenționarea este posibil bazată pe motive de îngrijorare legate de reactivitatea încrucișată cu antibioticele sulfamidice, despre care se știe că agravează porfiriea. Cu toate acestea, hidroclorotiazida este menționată în prezent drept „sigură” sau „probabil sigură” de mai multe autorități (de exemplu, Inițiativa europeană privind porfiriea, <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; Baza de date cu medicamente pentru porfiria acută, <http://www.drugs-porphyrria.com>). Având în vedere acest lucru, DAPP a propus modificarea formulării după cum urmează: „*Vaspace Plus trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu porfirie.*”

Profilul lipidic

Mai multe RCP-uri pentru Vascace Plus au inclus o atenționare cu privire la efectul tiazidei asupra profilului lipidic.

CHMP a fost de acord cu propunerea DAPP de a include această reacție adversă asociată cu tiazidele la secțiunea 4.8, dar nu la secțiunea 4.4.

CHMP a aprobat cea mai mare parte a propunerii DAPP, cu excepția sarcinii. DAPP a fost de acord cu observația CHMP, iar formularea recomandată de PhVWP a fost utilizată ca text armonizat.

Secțiunea 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Numeroase produse medicamentoase au fost menționate pentru Vascace Plus într-unul sau mai multe RCP-uri locale. Numărul de produse pentru Vascace Plus este considerabil mai mare decât pentru cilazapril separat, întrucât fuseseră adăugate numeroase molecule în cazul cărora se suspecta o potențială interacțiune cu hidroclorotiazida.

CHMP a solicitat DAPP să alinieze această secțiune la RCP-ul armonizat pentru Vascace în ceea ce privește componenta IECA. Pentru hidroclorotiazidă, DAPP a primit solicitarea de a include posibilele interacțiuni cu digoxina și de a completa lista cu agenți precum miorelaxante nedepolarizante, săruri de calciu și vitamina D, anticolinergice, amantadină, medicamente citotoxice, ciclosporină.

În urma solicitării CHMP, RCP-ul a fost modificat de DAPP. Lista medicamentelor care pot interacționa fie cu cilazapril, fie cu hidroclorotiazidă a fost actualizată. Informațiile care sunt furnizate cu privire la posibilele interacțiuni și consecințele acestora sunt aprobate de CHMP.

Secțiunea 4.6 Sarcina și alăptarea

CDS și RCP-ul propus inițial de DAPP au inclus unele informații suplimentare referitoare la utilizarea inhibitorilor ECA în primul trimestru de sarcină drept contraindicație la inhibitorii ECA. Aceasta s-a bazat pe rezultatele unui studiu epidemiologic în care s-a constatat că expunerea la inhibitori ECA, limitată la primul trimestru de sarcină, este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale majore, inclusiv malformații ale sistemului nervos central și malformații renale.

CHMP nu a fost de acord cu poziția DAPP. În urma evaluării și discuțiilor cu privire la potențialul teratogen al inhibitorilor ECA, Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) a concluzionat că o contraindicație privind inhibitorii ECA în primul trimestru de sarcină nu este justificată, având în vedere dovezile limitate referitoare la riscul teratogen.

CHMP a concluzionat că trebuie ștearsă contraindicația pentru primul trimestru de sarcină din informațiile despre produs pentru Vascace Plus, iar IP trebuie actualizate pentru a include formularea recomandată de PhVWP pentru sarcină și alăptare.

Textul propus inițial cu privire la componenta hidroclorotiazidă a Vascace Plus era deja în concordanță cu formularea PhVWP. Prin urmare, acesta nu a fost modificat.

Textul propus revizuit cu privire la alăptare a fost aliniat la cel aprobat pentru RCP-ul Vascace, cu modificări minore care să reflecte combinația de cilazapril + hidroclorotiazidă. CHMP a aprobat textul armonizat.

Secțiunea 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Textul propus a fost în concordanță cu formularea utilizată în RCP-urile locale actuale pentru Vascace Plus și a fost același cu cel propus pentru versiunea revizuită a RCP-ului armonizat la nivelul UE pentru Vascace.

Considerând că există un efect plauzibil, pe baza acțiunii farmacologice a medicamentului, de a afecta capacitatea de a conduce vehicule, CHMP a aprobat următoarea formulare: „În cazul în care se conduc vehicule și se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama de faptul că, ocazional, pot apărea senzații de amețeală și oboseală în timpul tratamentului cu Vascace Plus (vezi pct. 4.4 și 4.8).”

Secțiunea 4.8 Reacții adverse

Rezumatul propus al profilului de siguranță a fost actualizat de către DAPP ținând cont de cele mai recente orientări și de definiția „frecvenței” utilizată în studiile prezentate ca dovezi în acest sens. DAPP a utilizat metaanalizele publicate ale monoterapiei și terapiei combinate ca bază pentru această secțiune.

Estimările frecvenței s-au bazat pe proporția de pacienți care au raportat fiecare reacție adversă în timpul studiilor clinice cu Vascace Plus. Pentru reacțiile adverse la medicament (RAM) menționate în RCP care nu au fost raportate în cadrul studiilor clinice, categoria relevantă de frecvență a fost alocată utilizând abordarea „reguli de trei” recomandată în orientările privind RCP-ul.

Reacția adversă „cefalee” a fost inclusă în lista reacțiilor adverse atribuibile cilazaprilului, la solicitarea CHMP, în categoria „frecvente”. O notă explicativă a fost inclusă la sub-secțiunea (c) *Descrierea reacțiilor adverse selectate după cum urmează: „Cefaleea este o reacție adversă raportată frecvent, deși incidența cefaleei este mai mare la pacienții care au primit placebo decât la cei care au primit cilazapril + hidroclorotiazidă.”*

De asemenea, denumirea și ordinea claselor de sisteme și organe (SOC) au fost aliniate pentru cilazapril și hidroclorotiazidă în conformitate cu MedDRA.

Reacția „sindrom asemănător lupusului” este acum menționată la SOC Tulburări ale sistemului imunitar la ambele subsecțiuni ale tabelului cu RAM (respectiv, RAM atribuibile cilazaprilului și RAM atribuibile HCTZ).

CHMP a aprobat propunerea DAPP după ce categoriile de frecvență utilizate în RCP-ul pentru Vascace Plus au fost armonizate cu cele din RCP-ul pentru Vascace. Conform solicitării, reacția „aritmie”, prezentată deja în tabelul cu reacții adverse atribuibile cilazaprilului, a fost adăugată și în tabelul cu reacții adverse atribuibile hidroclorotiazidei.

Secțiunea 4.9 Supradozaj

DAPP a propus instrucțiuni suficiente de concise pentru tratamentul unui supradozaj cu cilazapril/hidroclorotiazidă în combinație, întrucât este posibil ca informațiile prea detaliate să nu reflecte situația unui anumit pacient cu supradozaj.

CHMP a luat notă de faptul că partea despre cilazapril din această secțiune a fost aliniată la RCP-ul aprobat pentru Vascace. Informațiile privind supradozajul cu HCTZ sunt în conformitate cu RCP-ul altor combinații aprobate de IECA și hidroclorotiazidă (ramipril/HCTZ). CHMP a aprobat această secțiune.

Secțiunea 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Textul sugerat pentru această secțiune a etichetării armonizate a fost identic cu formularea din CDS. Aceasta prezenta în mod succint unele date importante privind cele două molecule. Trecând în revistă publicații recente pe această temă, nu au fost identificate informații noi despre cilazapril care să fie considerate relevante pentru medici în tratamentul pacienților acestora cu Vascace Plus și care să trebuiască incluse în acest document. Alineatul „Studii clinice/de eficacitate” a fost ușor reformulat pentru mai multă claritate.

CHMP a aprobat formularea armonizată din cadrul acestei secțiuni.

Secțiunea 5.2 Proprietăți farmacocinetice

În afară de unele informații suplimentare care sunt prezentate în legătură cu distribuția cilazaprilului și hidroclorotiazidei, textul sugerat pentru această secțiune a etichetării armonizate a fost identic cu formularea din fișa CDS a DAPP. Aceasta prezenta în mod succint unele date importante privind cele două molecule. Trecând în revistă publicații recente pe această temă, nu au fost identificate informații noi despre proprietățile farmacocinetice ale cilazaprilului și hidroclorotiazidei care să fie considerate relevante pentru medici în tratamentul pacienților acestora cu Vascace Plus și care să trebuiască incluse în acest document.

La secțiunea 5.2 au fost adăugate informații privind farmacocinetica hidroclorotiazidei la populațiile speciale.

CHMP a aprobat formularea armonizată.

Secțiunea 5.3 Date preclinice de siguranță

Formularea propusă de DAPP integra toate informațiile prezentate în RCP-urile individuale din diferite țări. Aceasta reflecta informațiile relevante privind datele non-clinice de siguranță cu cilazapril și hidroclorotiazidă.

CHMP a aprobat formularea armonizată.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- obiectul procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Vascace Plus și denumirile asociate (vezi Anexa I).