

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Vascace Plus en verwante namen (zie bijlage I)

Vascace Plus is een combinatie van cilazapril (een angiotensineconverterend-enzymremmer) en hydrochloorthiazide (een thiazide-diureticum). Vascace Plus wordt gebruikt voor de behandeling van hypertensie bij patiënten die niet afdoende reageren op elk van de afzonderlijk toegediende bestanddelen.

Vascace Plus is opgenomen in de lijst van geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken als gevolg van de uiteenlopende nationale besluiten van de lidstaten over de goedkeuring van het middel. Het CHMP heeft een aantal afwijkingen in de productinformatie bestudeerd.

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Als geharmoniseerde tekst stelde de vergunninghouder de volgende formulering voor: *“Vascace Plus is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie bij patiënten van wie de bloeddruk niet afdoende beheerst wordt met cilazapril alleen of hydrochloorthiazide alleen en die gestabiliseerd zijn met de afzonderlijke componenten in dezelfde verhouding.”*

Deze formulering van de therapeutische indicaties voor Vascace Plus was identiek in veel EU-landen.

Een diureticum als hydrochloorthiazide verhoogt de werkzaamheid van de ACE-remmer door het renine-angiotensinesysteem te stimuleren en een verschuiving tot stand te brengen van hypertensie naar een meer renine-afhankelijke toestand.

Ter ondersteuning van de voorgestelde indicatie heeft de vergunninghouder 4 placebogecontroleerde klinische onderzoeken, gesponsord door Roche en uitgevoerd onder 2 084 hypertensiepatiënten, ingediend. Van deze patiënten met lichte tot matige hypertensie (diastolische bloeddruk in zittende houding 95-115 mm Hg) werden 1 027 patiënten behandeld met de cilazapril/hydrochloorthiazide-combinatie, 453 patiënten met cilazapril en 366 met hydrochloorthiazide alleen en ontvingen 238 patiënten een placebo. Meer dan 600 van deze patiënten ontvingen de cilazapril/hydrochloorthiazide-combinatie gedurende 6 maanden of meer, en ongeveer 200 van deze patiënten werden gedurende één jaar of langer met de combinatie behandeld.

Behalve bij de patiënten van dit klinisch onderzoek werd de werkzaamheid van de combinatie ook beoordeeld bij 1 297 patiënten van de oorspronkelijke aanvraag voor cilazapril-monotherapie als nieuw geneesmiddel. Deze patiënten werden met cilazapril en aanvullend hydrochloorthiazide behandeld.

Bij de evaluatie van de bloeddrukverlagende werking van de combinatie toonden de resultaten van deze onderzoeken aan dat de toevoeging van hydrochloorthiazide aan een cilazapril-schema de verlaging van de diastolische bloeddruk in zittende houding (SDBP) versterkt.

In één onderzoek (protocol nr. N2960C) werd aangetoond dat patiënten een algehele verlaging van de SDBP van 4,3 mm Hg vertoonden vóór de toevoeging van hydrochloorthiazide en van 11,1 mm Hg na de toevoeging van hydrochloorthiazide.

Daarnaast werd er een gerandomiseerd, geblindeerd, multicentrisch langetermijnonderzoek met parallelle groepen specifiek uitgevoerd onder oudere patiënten met lichte tot matige hypertensie. Dit onderzoek behelsde in totaal 214 patiënten (64 tot 81 jaar oud). Van deze patiënten waren er 108 aanvankelijk met cilazapril en 106 patiënten met hydrochloorthiazide behandeld. Hiervan reageerden 68 patiënten op monotherapie met cilazapril en 70 patiënten op hydrochloorthiazide. De 76 niet-respondenten werden met combinatietherapie behandeld. De bloeddrukverlagende werking in de combinatiegroep duurde het gehele langetermijnonderzoek en was van een vergelijkbare mate als waargenomen na de eerste weken van cilazapril/hydrochloorthiazide-combinatietherapie zonder dat er tolerantie voor de therapie optrad. De maximale bloeddrukverlagende werking van de combinatie

(d.w.z. 15 mm Hg) leidde niet tot een verhoogde incidentie van hypotensievoorvallen, wat voor oudere patiënten reden tot zorg zou zijn.

De vergunninghouder presenteerde ook de gepubliceerde onderzoeken waarin de combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide werd beoordeeld: Pordy *et al.* (1995; 1994), Martina *et al.* (1994), Yodfat *et al.* (1994) en Sanchez (1989).

Het CHMP merkte op dat de vervanging van de vrije combinatie van werkzame stoffen, in dezelfde dosis toegediend, een aanvaardbare aanwijzing is op basis van de lange ervaring van gelijktijdig gebruik. Ook kan aanvulling op cilazapril worden aanvaard omdat de dosis hydrochloorthiazide laag is en geschikt is als startdosis bij combinatietherapie voor patiënten die niet op ACE-remmers reageren en er gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid bij niet-respondenten op cilazapril-monotherapie. Het CHMP heeft ook geoordeeld dat aanvulling op hydrochloorthiazide en bij de niet-respondenten op hydrochloorthiazide niet aanvaard kan worden, aangezien alleen de hoogste dosis van cilazapril beschikbaar is in de vaste combinatie en de dosis met enkelvoudige bestanddelen verhoogd moet worden.

Het CHMP heeft op basis van deze overwegingen de volgende geharmoniseerde formulering voor de indicatie goedgekeurd: *“Vascace Plus is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie bij patiënten van wie de bloeddruk niet afdoende beheerst wordt met cilazapril alleen”*

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Diverse klinische onderzoeken toonden aan dat doses van 5 mg cilazapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide een sterkere bloeddrukverlaging teweegbrachten dan elk van de afzonderlijke bestanddelen bij patiënten met lichte tot matige hypertensie van wie de bloeddruk niet met cilazapril kon worden genormaliseerd.

Om de voorgestelde dosis (5 mg cilazapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide) te rechtvaardigen, heeft de vergunninghouder gegevens uit diverse placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken ingediend. Deze waren uitgevoerd met patiënten die werden gerandomiseerd naar een van de mogelijke behandelingsgroepen met cilazapril-doses van 0,5 mg, 1,0 mg of 2,5 mg en hydrochloorthiazide-doses van 6,25 mg, 12,5 mg of 25 mg alleen of in combinatie. De laagste dosis die een significant effect teweegbracht, was een dosis van 2,5/6,25 mg.

De aanbeveling van eenmaal daagse dosering is gebaseerd op de vinding dat een schijnbaar subtherapeutische dosis hydrochloorthiazide in combinatie met cilazapril leidt tot versterking van het bloeddrukverlagend effect.

Verdubbeling van de startdosis (5,0 mg cilazapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide) leidde tot een nog hogere werkzaamheid.

Analyse van afzonderlijke onderzoeken duidde erop dat vrijwel alle cilazapril-doses die met 25 mg hydrochloorthiazide werden toegediend, vergelijkbare effecten op de dalwaarde van de bloeddruk hebben.

Op basis van deze gegevens is de combinatie van cilazapril 5 mg met hydrochloorthiazide 12,5 mg eenmaal daags een rationele klinische keuze voor patiënten van wie de bloeddruk met cilazapril-monotherapie niet genormaliseerd wordt.

Het CHMP keurde de volgende geharmoniseerde formulering voor de dosering goed: *“De dosering van Vascace Plus is één tablet (5,0 mg cilazapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide) eenmaal daags”*.

Patiënten met nierfunctiestoornis

In de meeste landen is in deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken gebruik gemaakt van de formulering van de Core Data Sheet (CDS) voor patiënten met nierfunctiestoornis. Het CHMP keurde het volgende goed: *“Wanneer gelijktijdige behandeling met diuretica nodig is voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, verdient een lisdiureticum de voorkeur boven een thiazide-diureticum voor gebruik in combinatie met cilazapril. Daarom wordt Vascace Plus niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3)”*.

Patiënten met levercirrose

De aangegeven dosisaanbevelingen voor patiënten met cirrose/verminderde leverfunctie verschilden aanzienlijk tussen lidstaten. In diverse landen was er geen informatie in rubriek 4.2 over deze groep patiënten. In andere landen werd een aangepaste mededeling voor onder andere verminderde leverfunctie gegeven of werd het product gecontra-indiceerd voor patiënten met verminderde leverfunctie.

Het pathofysiologisch verband tussen verminderde leverfunctie, cardiovasculaire functie en arteriële hypertensie is complex. De behandeling is moeilijk en wordt zelden toegepast omdat patiënten met cirrose vaak een lage bloeddruk hebben. Combinatietherapie met bloeddrukverlagende middelen is zelden nodig. Als gevolg van de therapeutische eigenschappen van cilazapril is een zeer voorzichtige behandeling nodig. Daarom is een verwijzing naar rubriek 4.4 toegevoegd.

Het CHMP keurde de volgende formulering goed: *“Omdat er aanzienlijke hypotensie kan optreden bij patiënten met levercirrose die met standaarddoses ACE-remmers worden behandeld, is een voorzichtige dosistitratie van elk afzonderlijk bestanddeel nodig als patiënten met levercirrose een behandeling met cilazapril en hydrochloorthiazide nodig hebben (zie rubriek 4.4)”*.

Ouderen

In de samenvatting van de productkenmerken van diverse landen werd dezelfde of een iets aangepaste formulering gebruikt. Omdat niet voorzien wordt dat de behandeling met de vaste combinatie wordt gestart, keurde het CHMP het volgende goed: *“In klinische onderzoeken bleek de werkzaamheid en verdraagbaarheid van gelijktijdig toegediend cilazapril en hydrochloorthiazide vergelijkbaar tussen oudere en jongere patiënten met hypertensie, hoewel farmacokinetische gegevens aantonen dat de eliminatie van beide bestanddelen bij oudere patiënten verminderd was (zie rubriek 5.2)”*.

Kinderen

Het CHMP stemde ermee in dat het gebruik van Vascace Plus bij kinderen niet wordt aanbevolen.

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De vergunninghouder erkende het aantal contra-indicaties in de samenvattingen van de productkenmerken van lidstaten en verklaarde dat:

- contra-indicaties soms relatief zijn in plaats van absoluut; in sommige samenvattingen van de productkenmerken werden de relatieve contra-indicaties besproken in rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen) in plaats van rubriek 4.3;
- gebrek aan gegevens aangaande veiligheid bij specifieke patiëntgroepen de enige rechtvaardiging was voor het vermelden van bepaalde contra-indicaties;
- aandoeningen waarbij Vascace Plus geen specifieke schade veroorzaakt maar niet de aanbevolen behandeling is (bv. hyperaldosteronisme) als ‘contra-indicaties’ worden vermeld.

Bovendien zijn volgens aanbeveling van de PhVWP angiotensineconverterend-enzymremmers gecontra-indiceerd in het tweede en derde trimester van zwangerschap, maar niet in het eerste trimester van zwangerschap of borstvoeding. Het CHMP stemde ermee in de tekst *“Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)”* in deze rubriek te veranderen in *“Tweede en derde trimester van zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)”*.

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestonden tussen lidstaten verschillen in detaillering van de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

In sommige lidstaten werd aanvullende informatie vermeld met betrekking tot het risico bij hypotensie, renovasculaire hypertensie/nierarteriestenose, niertransplantatie, gebruik bij gelijktijdig hartfalen, anemie, hoesten, etnische groepen, primair aldosteronisme en doping.

Bij waarschuwingen en voorzorgen aangaande cilazapril stelde de vergunninghouder een soortgelijke tekst voor als bij het onlangs geharmoniseerde Vascace.

De vergunninghouder heeft ter ondersteuning van de voorgestelde rubriek 4.4 overzichtsartikelen uit de beschikbare wetenschappelijke literatuur aangaande bijwerkingen van ACE-remmers en thiazide-diuretica ingediend:

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

Sommige samenvattingen van de productkenmerken vermeldde onder de kop “hypotensie” waarschuwingen aangaande het gebruik van anesthetica. De vergunninghouder stelde voor om een afzonderlijke waarschuwing over deze kwestie in rubriek 4.4 op te nemen.

Nierfunctiestoornis

De vergunninghouder heeft voorgesteld om een waarschuwing op te nemen aangaande hypotensie en nierfunctiestoornis als gevolg van combinatietherapie met cilazapril en hydrochloorthiazide bij patiënten met nierarteriestenose.

Het CHMP heeft de vergunninghouder gevraagd om de samenvatting van de productkenmerken voor Vascace Plus op een lijn te brengen met de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken voor Vascace en heeft de geharmoniseerde formulering voor deze alinea goedgekeurd.

Angio-oedeem

De vergunninghouder heeft voorgesteld om de symptomen/tekenen van angio-oedeem beknopter te beschrijven dan in sommige huidige samenvattingen van de productkenmerken en om de term “*acuut orofaryngeaal oedeem en luchtwegobstructie*” (zoals in het overzichtsartikel in Meyler) te gebruiken. De voorgestelde tekst bevatte een algemene mededeling over spoedeisende behandeling van angio-oedeem. Omdat de behandelingsprotocollen tussen landen kunnen verschillen, werd er geen specifiek behandelingsadvies opgenomen.

Anafylaxie

Sommige samenvattingen van de productkenmerken bevatten een uitgebreide beschrijving van de symptomen van anafylaxie. De door de vergunninghouder voorgestelde tekst, die door het CHMP werd goedgekeurd, was in overeenstemming met de huidige CDS voor Vascace Plus en de overzichtsartikelen over ACE-remmers in Meyler en Martindale.

Leveraandoeningen

De voorgestelde tekst voor leveraandoeningen omvatte alle informatie die in de CDS en nationale samenvattingen van de productkenmerken voor Vascace Plus werd vermeld en was in overeenstemming met de in de overzichtsartikelen in Meyler en Martindale gebruikte formulering. De opmerking over het verhoogde risico van hypotensie bij patiënten met cirrose, die al in sommige samenvattingen van de productkenmerken is opgenomen, wordt onderbouwd door het overzichtsartikel van Meyler. De door de vergunninghouder voorgestelde tekst bevatte ook een aanvullende opmerking over het gebruik van ACE-remmers bij patiënten met levercirrose en ascites, zoals door het CHMP voorgesteld voor de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken voor Vascace.

Serumelektrolyten

Elektrolytverstoringen, waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie en dehydratatie worden voornamelijk door thiaziden veroorzaakt, terwijl ACE-remmers hyperkaliëmie kunnen veroorzaken. De door de vergunninghouder voorgestelde tekst is gebaseerd op de overzichtsartikelen in Meyler over ACE-remmers en thiazide-diuretica en is in overeenstemming met de CDS en de meeste huidige samenvattingen van de productkenmerken voor Vascace Plus.

Sommige samenvattingen van de productkenmerken bevelen aan dat vocht- en elektrolytverstoringen verholpen dienen te worden voordat er met behandeling wordt gestart. De vergunninghouder stelde echter niet het opnemen van een dergelijke waarschuwing voor, aangezien deze wordt geïmpliceerd in de waarschuwing, die in de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is opgenomen, dat

de nierfunctie en elektrolyten van patiënten regelmatig gecontroleerd dienen te worden. Het CHMP stemde in met deze benadering.

Jicht

Jicht werd in sommige samenvattingen van de productkenmerken voor Vascace Plus als contra-indicatie opgenomen en werd in de meeste andere onder rubriek 4.4 en in de CDS genoemd. De vergunninghouder stelde voor om een waarschuwing aangaande jicht in rubriek 4.4 op te nemen. Het is bekend dat de klasse van thiaziden de urinezuurspiegels kan verhogen (Meyler; Martindale). Een literatuuronderzoek duidt er echter op dat lage doses hydrochloorthiazide (bv. 12,5 mg/dag) leidt tot slechts een minimale, mogelijk klinisch niet-relevante verhoging van de urinezuurspiegel in het serum. Bovendien kan de toevoeging van een ACE-remmer dit effect verder verzwakken. Dit in aanmerking nemend stelde de vergunninghouder voor om een waarschuwing op te nemen aangaande het gebruik van thiaziden bij patiënten met een voorgeschiedenis van jicht, maar om jicht niet als contra-indicatie op te nemen.

Porfyrie

De huidige CDS en sommige samenvattingen van de productkenmerken bevatten op basis van een waarschuwing in een overzichtartikel van Martindale een waarschuwing aangaande het gebruik van thiaziden bij patiënten met porfyrie. Deze waarschuwing is wellicht gebaseerd op bezorgdheid omtrent kruisreactiviteit met sulfonamide-antibiotica, waarvan bekend is dat zij porfyrie verergeren. Hydrochloorthiazide is momenteel echter door diverse instanties aangemerkt als ‘veilig’ of ‘waarschijnlijk veilig’ (bv. European Porphyria Initiative <http://www.porphyria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrias.asp>; The Drug Data-base for Acute Porphyria <http://www.drugs-porphyria.com>). Derhalve stelde de vergunninghouder om de formulering als volgt te veranderen: “*Vascace Plus dient met voorzorg te worden gebruikt bij patiënten met porfyrie*”.

Lipideprofiel

Diverse samenvattingen van de productkenmerken voor Vascace Plus bevatten een waarschuwing aangaande het effect van thiazide op het lipideprofiel.

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder om deze bijwerking van thiaziden op te nemen in rubriek 4.8, maar niet in rubriek 4.4.

Het CHMP keurde de meeste voorstellen van de vergunninghouder goed, behalve die welke zwangerschap betroffen. De vergunninghouder was het eens met de opmerking van het CHMP en de door de PhVWP aanbevolen formulering werd als geharmoniseerde tekst gebruikt.

Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor Vascace Plus werden in een of meerdere nationale samenvattingen van de productkenmerken veel geneesmiddelen genoemd. Het aantal geneesmiddelen voor Vascace Plus is aanzienlijk hoger dan voor cilazapril alleen, aangezien er veel moleculen zijn toegevoegd waarbij een mogelijke interactie met hydrochloorthiazide werd vermoed.

Het CHMP heeft de vergunninghouder verzocht om deze rubriek op een lijn te brengen met de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken voor Vascace, voor wat betreft het ACE-remmerbestanddeel. Voor hydrochloorthiazide werd de vergunninghouder verzocht om de mogelijke interacties met digoxine te vermelden en de lijst aan te vullen met middelen zoals niet-depolariserende spierverslappers, calciumzouten en vitamine D, anticholinergische middelen, amantidine, cytotoxische geneesmiddelen en cyclosporine.

Na het verzoek van het CHMP werd de samenvatting van de productkenmerken door de vergunninghouder aangepast. De lijst met geneesmiddelen die mogelijk interactie aangaan met ofwel cilazapril, ofwel hydrochloorthiazide werd bijgewerkt. De informatie die wordt gegeven over de mogelijke interacties en het gevolg daarvan is door het CHMP goedgekeurd.

Rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De aanvankelijk door de vergunninghouder voorgestelde samenvatting van de productkenmerken en CDS bevatten aanvullende informatie aangaande het gebruik van ACE-remmers in het eerste trimester van zwangerschap als contra-indicatie voor ACE-remmers. Dit was gebaseerd op resultaten van een epidemiologisch onderzoek waarin werd gevonden dat blootstelling aan ACE-remmers, beperkt tot het eerste trimester van zwangerschap, leidde tot een risico op grote aangeboren misvormingen van onder andere het centraal zenuwstelsel en de nieren.

Het CHMP was het niet eens met het standpunt van de vergunninghouder. Na beoordeling van en discussie over het teratogene potentieel van ACE-remmers concludeerde de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) dat de contra-indicatie van ACE-remmers tijdens het eerste trimester van zwangerschap niet gerechtvaardigd wordt gezien het beperkte bewijs voor een teratogeen risico.

Het CHMP concludeerde dat de contra-indicatie tijdens het eerste trimester van zwangerschap uit de productinformatie voor Vascace Plus verwijderd moet worden en de bijsluiter bijgewerkt moet worden zodat deze de door de PhVWP aanbevolen formulering voor zowel zwangerschap als borstvoeding bevat.

De oorspronkelijk voorgestelde tekst aangaande het bestanddeel hydrochloorthiazide van Vascace Plus was reeds in overeenstemming met de formulering van de PhVWP. Daarom is deze niet gewijzigd. De herziene voorgestelde tekst aangaande borstvoeding is op een lijn gebracht met de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken voor Vascace, met kleine veranderingen om de combinatie cilazapril + hydrochloorthiazide te weerspiegelen. Het CHMP keurde de geharmoniseerde tekst goed.

Rubriek 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De voorgestelde tekst was in overeenstemming met de formulering die in de huidige nationale samenvattingen van de productkenmerken voor Vascace Plus werd gebruikt en was dezelfde als het voorstel voor de herziene versie van de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken voor Vascace.

Overwegende dat er een plausibel effect op de rijvaardigheid is op basis van de farmacologische werking van het geneesmiddel, keurde het CHMP het volgende goed: *“Bij het rijden en het bedienen van machines dient ermee rekening gehouden te worden dat er tijdens de behandeling met Vascace Plus incidenteel duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8)”*.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

De voorgestelde samenvatting van het veiligheidsprofiel is door de vergunninghouder bijgewerkt, rekening houdend met de actuele richtlijnen en de definitie van “frequentie” die wordt gebruikt in de onderzoeken als ondersteunend bewijs.

De vergunninghouder gebruikte de gepubliceerde meta-analyses van mono- en combinatietherapie als basis voor deze rubriek.

Schattingen van de frequentie waren gebaseerd op het percentage van de patiënten die tijdens klinisch onderzoek met Vascace Plus elk van de bijwerkingen meldden. Voor de bijwerkingen die in de samenvatting van de productkenmerken werden vermeld en die niet in de klinische onderzoeken werden gerapporteerd, werd de betreffende frequentie categorie toegewezen met behulp van de ‘regel van drie’-benadering die in de richtlijn aangaande samenvattingen van de productkenmerken wordt aanbevolen.

De bijwerking ‘hoofdpijn’ is op verzoek van het CHMP opgenomen in de categorie ‘vaak voorkomend’ van de lijst met bijwerkingen van cilazapril. De volgende verklarende opmerking is opgenomen in de alinea (c) *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*: *“Hoofdpijn is een vaak voorkomende bijwerking, hoewel de incidentie van hoofdpijn hoger is bij patiënten die placebo ontvingen dan bij degenen die cilazapril + hydrochloorthiazide ontvingen”*.

Bovendien zijn de namen en de volgorde van de systeem/orgaanklassen voor cilazapril en hydrochloorthiazide in overeenstemming gebracht met de MedDRA-conventie.

De bijwerking ‘lupusachtig syndroom’ staat nu in beide alinea’s van de tabel met bijwerkingen (d.w.z. bijwerkingen van cilazapril en bijwerkingen van hydrochloorthiazide) vermeld onder de systeem/orgaanklasse Immuunsysteemaandoeningen.

Het CHMP keurde het voorstel van de vergunninghouder goed nadat de frequentiecategorieën in de samenvatting van de productkenmerken voor Vascace Plus geharmoniseerd waren met die voor Vascace. Zoals verzocht is de bijwerking “aritmie”, die reeds in de tabel met bijwerkingen van cilazapril was opgenomen, toegevoegd aan de tabel met bijwerkingen van hydrochloorthiazide.

Rubriek 4.9 Overdosering

De vergunninghouder heeft voldoende bondige instructies voorgesteld voor de behandeling van overdosering met de cilazapril/hydrochloorthiazide-combinatie, aangezien te uitgebreide informatie mogelijk niet geschikt is om de situatie voor een specifieke patiënt met overdosering weer te geven.

Het CHMP erkende dat het gedeelte van deze rubriek aangaande cilazapril was aangepast aan de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken voor Vascace. De informatie over overdosering met hydrochloorthiazide is in overeenstemming met de samenvattingen van de productkenmerken van andere goedgekeurde ACE-remmer/hydrochloorthiazide-combinaties (ramipril/hydrochloorthiazide). Het CHMP keurde deze rubriek goed.

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De voor deze rubriek voorgestelde tekst voor de geharmoniseerde etikettering was identiek aan de formulering in de CDS. Hierin werden op beknopte wijze enkele belangrijke feiten over deze twee moleculen vermeld. Het bestuderen van recente publicaties over dit onderwerp leverde geen nieuwe informatie op over cilazapril die beschouwd werd als relevant voor artsen bij het behandelen van patiënten met Vascace Plus en die in dit document opgenomen zou moeten worden. De alinea ‘Klinische/werkzaamheidsonderzoeken’ is voor de duidelijkheid enigszins geherformuleerd.

Het CHMP keurde de geharmoniseerde formulering in deze rubriek goed.

Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Afgezien van wat aanvullende informatie over de distributie van cilazapril en hydrochloorthiazide was de voorgestelde tekst voor deze rubriek van de geharmoniseerde etikettering identiek aan de formulering in de CDS van de vergunninghouder. Hierin werden op beknopte wijze enkele belangrijke feiten over deze twee moleculen vermeld. Het bekijken van recente publicaties over dit onderwerp leverde geen nieuwe informatie op over de farmacokinetische eigenschappen van cilazapril en hydrochloorthiazide die beschouwd werd als relevant voor artsen bij het behandelen van patiënten met Vascace Plus en die in dit document opgenomen zou moeten worden.

Er is informatie over de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide in bijzondere populaties toegevoegd aan rubriek 5.2.

Het CHMP keurde de geharmoniseerde formulering goed.

Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De door de vergunninghouder voorgestelde formulering bevatte alle informatie van afzonderlijke samenvattingen van de productkenmerken in verschillende landen, evenals de relevante informatie over niet-klinische veiligheidsgegevens van cilazapril en hydrochloorthiazide.

Het CHMP keurde de geharmoniseerde formulering goed.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende dat

- de verwijzing tot doel had de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter te harmoniseren;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn voorgesteld, zijn beoordeeld aan de hand van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

adviseerde het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Vascace Plus en verwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).