

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Vascace Plus e nomes associados (ver Anexo I)

O Vascace Plus é uma associação de cilazapril (um inibidor da enzima de conversão da angiotensina) e hidroclorotiazida (um diurético tiazídico). O Vascace Plus é utilizado no tratamento da hipertensão em doentes sem resposta satisfatória a cada componente administrado em monoterapia.

O Vascace Plus foi incluído na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM) devido às divergentes decisões nacionais tomadas pelos Estados-Membros relativamente à autorização do medicamento. O CHMP avaliou várias áreas de divergência na Informação sobre o Medicamento.

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

O Titular da AIM propôs como texto harmonizado a seguinte redacção: *“O Vascace Plus está indicado para o tratamento da hipertensão em doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com cilazapril ou hidroclorotiazida administrados isoladamente e que foram estabilizados com os dois componentes quando administrados simultaneamente nas mesmas proporções da associação.”*

Esta redacção das indicações terapêuticas para o Vascace Plus era idêntica em muitos países da UE.

Um diurético, como a hidroclorotiazida, melhora a eficácia do inibidor da ECA através da estimulação do sistema renina-angiotensina e ao transformar o estado hipertenso numa patologia mais dependente da renina.

Para fundamentar a indicação proposta, o titular da AIM apresentou 4 ensaios clínicos controlados por placebo patrocinados pela Roche e realizados em 2084 doentes hipertensos. Destes doentes com hipertensão ligeira a moderada (tensão arterial diastólica na posição sentada de 95 a 115 mm Hg), 1027 doentes foram tratados com a associação cilazapril/hidroclorotiazida, 453 doentes com cilazapril e 366 com hidroclorotiazida, tendo 238 doentes recebido placebo. Mais de 600 destes doentes receberam a associação cilazapril/hidroclorotiazida durante 6 meses ou mais e cerca de 200 destes doentes foram tratados com a associação durante um ano ou mais.

Além dos doentes destes ensaios clínicos, a eficácia da associação foi igualmente avaliada em 1297 doentes do pedido original de novo medicamento (NDA - *new drug application*) para a monoterapia de cilazapril, que foram tratados com cilazapril e hidroclorotiazida como terapêutica adjuvante.

Na avaliação do efeito depressor da tensão arterial da associação, os resultados destes ensaios vieram mostrar que a adição da hidroclorotiazida a um regime de cilazapril aumenta a redução da tensão arterial diastólica na posição sentada (TADS).

Num ensaio (protocolo n.º N2960C), ficou demonstrado que os doentes apresentavam uma diminuição global da TADS de 4,3 mm Hg antes da adição da hidroclorotiazida e de 11,1 mm Hg depois da adição de hidroclorotiazida.

Adicionalmente, foi realizado um estudo a longo prazo, aleatorizado, com ocultação, grupos paralelos, multicêntrico, especificamente em doentes idosos com hipertensão ligeira a moderada. Foram incluídos neste ensaio um total de 214 doentes (com idades compreendidas entre os 64 e os 81 anos). Destes doentes, 108 tinham sido inicialmente tratados com cilazapril e 106 com hidroclorotiazida. Destes, 68 doentes responderam à monoterapia com cilazapril e 70 à hidroclorotiazida. Os 76 doentes sem resposta foram tratados com uma terapêutica de associação. O efeito anti-hipertensor para o grupo de associação manteve-se ao longo de todo o estudo de longo prazo e apresentou uma dimensão semelhante à observada após as primeiras semanas da terapêutica de associação cilazapril/hidroclorotiazida, sem o desenvolvimento de qualquer tipo de tolerância à terapêutica. A magnitude do efeito anti-hipertensor da associação ao nível máximo (ou seja, 15 mm Hg) não se traduziu num aumento da incidência de eventos de hipotensão, que poderia ser motivo de preocupação nos doentes idosos.

O Titular da AIM apresentou também os estudos publicados que avaliaram a associação de cilazapril e hidroclorotiazida: Pordy *et al* (1995; 1994), Martina *et al* (1994), Yodfat *et al.* (1994) e Sanchez (1989).

O CHMP notou que a substituição da associação livre das substâncias activas administradas em dose idêntica constitui uma indicação aceitável, com base na longa experiência de uso concomitante. Do mesmo modo, a terapêutica adjuvante ao cilazapril é aceitável, na medida em que a dose de hidroclorotiazida é baixa e adequada como dose inicial na terapêutica de associação de doentes sem resposta a IECA, existindo alguns dados disponíveis acerca da eficácia e segurança nos doentes sem resposta a monoterapia com cilazapril. O CHMP considerou também que a terapêutica adjuvante à hidroclorotiazida e aos doentes sem resposta à hidroclorotiazida não pode ser aprovada, dado que apenas a dose mais elevada de cilazapril se encontra disponível na associação fixa e que a dose tem de ser ajustada com os componentes individuais.

Com base nestas considerações, o CHMP aprovou a seguinte redacção harmonizada para a indicação: *“O Vascace Plus está indicado no tratamento da hipertensão dos doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com cilazapril isoladamente”*

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Diversos ensaios clínicos vieram mostrar que doses de 5 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida causaram uma redução mais pronunciada da tensão arterial do que qualquer um dos componentes individuais em doentes com hipertensão ligeira a moderada cuja tensão arterial não tinha sido normalizada com cilazapril em monoterapia.

Para justificar a dosagem proposta (5 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida), o titular da AIM apresentou dados obtidos em diversos ensaios aleatorizados controlados por placebo. Estes foram realizados com doentes aleatorizados para receber um dos diversos grupos de tratamento possíveis com doses de cilazapril de 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,5 mg e doses de hidroclorotiazida de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg isoladamente ou em associação. A dose mais baixa que originou um efeito significativo foi a dose de 2,5/6,25 mg.

A recomendação para a dosagem uma vez por dia baseia-se na observação de que uma dose aparentemente subterapêutica de hidroclorotiazida em associação com cilazapril resulta na potenciação do efeito anti-hipertensor.

A duplicação da dose inicial (5,0 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida) resultou num aumento adicional da eficácia.

A análise dos estudos individuais veio sugerir que praticamente todas as doses de cilazapril administradas com 25 mg de hidroclorotiazida têm efeitos semelhantes sobre tensão arterial mínima. Com base nestes dados, a associação de cilazapril 5 mg com hidroclorotiazida 12,5 mg, administrada uma vez por dia, constitui uma escolha clínica racional para os doentes cuja tensão arterial não é normalizada com cilazapril em monoterapia.

O CHMP aprovou a seguinte redacção harmonizada para a posologia: *“A dosagem do Vascace Plus é um comprimido (5,0 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida) administrado uma vez por dia”*.

Doentes com insuficiência renal

A redacção da Folha de Dados Nuclear (CDS - *Core Data Sheet*) para os doentes com insuficiência renal foi utilizada nesta secção, nos RCM da maior parte dos países. O CHMP aprovou com o seguinte: *“Em caso de necessidade de terapêutica diurética concomitante em doentes com insuficiência renal grave, é preferível utilizar um diurético da ansa em vez de um diurético tiazídico para utilização com cilazapril. Por conseguinte, o Vascace Plus não é recomendado em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.3)”*.

Doentes com cirrose hepática

As recomendações posológicas fornecidas para doentes com cirrose/insuficiência hepática variavam substancialmente entre os Estados-Membros. Em diversos países, não existiam informações na secção 4.2 sobre este grupo de doentes. Noutros países, existia uma declaração modificada que incluía

também insuficiência hepática, ou os doentes com insuficiência hepática constituíam uma contra-indicação.

A associação patofisiológica entre a insuficiência hepática, a função cardiovascular e a hipertensão arterial é complexa. O tratamento é difícil e muito pouco frequente, na medida em que os doentes com cirrose têm tendência para uma tensão arterial baixa. A terapêutica de associação com agentes anti-hipertensores só raramente é necessária. É, sim, necessário um tratamento muito cauteloso devido às propriedades terapêuticas do cilazapril, tendo sido adicionada uma referência cruzada à secção 4.4. O CHMP aprovou com o seguinte: *“Dado que pode ocorrer uma hipotensão significativa em doentes com cirrose hepática tratados com doses padrão de inibidores da ECA, é necessário um ajuste cuidadoso da dose de cada componente individual, caso os doentes com cirrose hepática necessitem de tratamento com cilazapril e hidroclorotiazida (ver secção 4.4)”*.

Idosos

No RCM de diversos países, utilizava-se uma redacção idêntica ou ligeiramente modificada. Dado que não se prevê iniciar o tratamento com a associação fixa, o CHMP aprovou o seguinte: *“Nos ensaios clínicos, verificou-se que a administração simultânea do cilazapril e da hidroclorotiazida produziu a mesma eficácia e tolerância nos hipertensos idosos que nos adultos mais jovens, apesar de os dados farmacocinéticos mostrarem uma redução da clearance de ambos os componentes nos doentes idosos (ver secção 5.2)”*.

Crianças

O CHMP concordou que a utilização do Vascace Plus não é recomendada em crianças.

Secção 4.3 Contra-indicações

O titular da AIM reconheceu uma série de contra-indicações nos RCM dos Estados-Membros, tendo clarificado que:

- as contra-indicações eram por vezes *relativas* e não *absolutas*. Em alguns RCM, as contra-indicações relativas eram abordadas na secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) e não na secção 4.3;
- a ausência de dados relativos à segurança em grupos específicos de doentes era a única justificação para a listagem de determinadas contra-indicações;
- as patologias para as quais o Vascace Plus não é o tratamento recomendado (por exemplo, hiperaldosteronismo), em vez de causar danos específicos, encontram-se referidas como “contra-indicações”.

Além disso, em conformidade com a recomendação do PhVWP, os inibidores da enzima conversora de angiotensina estão contra-indicados no segundo e terceiro trimestres da gravidez, mas não no primeiro trimestre da gravidez ou durante o aleitamento. O CHMP concordou em alterar o texto *“Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6)”* nesta secção para *“Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)”*.

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Existiam diferenças a nível do pormenor entre os Estados-Membros relativamente às advertências e precauções especiais de utilização.

Tinham sido incluídas informações adicionais em alguns Estados-Membros, nas advertências, relativas ao risco de hipotensão, hipertensão renovascular/estenose da artéria renal, transplante renal, utilização em caso de insuficiência cardíaca concomitante, anemia, tosse, grupos étnicos, aldosteronismo primário e dopagem.

No caso das advertências e precauções relativas ao cilazapril, o titular da AIM propôs um texto semelhante ao utilizado para o medicamento Vascace, recentemente harmonizado.

Para apoiar a secção 4.4 proposta, o titular da AIM apresentou revisões dos efeitos adversos dos inibidores da ECA e diuréticos tiazídicos a partir da literatura científica disponível:

- Aronson JK (editor). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, de 2006.
- Sweetman SC (editor), *Martindale: The Complete Drug Reference* 36. Londres: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Acesso Set-Nov 2009)

Alguns RCM incluíam sob a designação de “hipotensão” advertências acerca da utilização de anestésicos. O titular da AIM propôs a inclusão de uma advertência separada relativa a esta questão na secção 4.4.

Insuficiência renal

O Titular da AIM propôs a inclusão de uma advertência relativa à hipotensão e insuficiência renal em resultado da terapêutica de associação com cilazapril e hidroclorotiazida em doentes com estenose da artéria renal.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que alinhasse o RCM do Vascace Plus com o RCM aprovado para o Vascace, tendo aprovado a redacção harmonizada para este sub-parágrafo.

Angioedema

O titular da AIM propôs uma descrição mais sucinta dos sintomas/sinais da angioedema, relativamente ao que acontece em alguns RCM actuais, e a utilização do termo “*edema orofaríngeo agudo e obstrução das vias aéreas*” (como na revisão da autoria de Meyler). O texto proposto incluía uma afirmação geral sobre o tratamento de emergência do angioedema. Dada que os protocolos de tratamento podem variar entre os países, não foram incluídos conselhos de tratamento específicos.

Anafilaxia

Alguns RCM incluíam uma descrição pormenorizada dos sintomas de anafilaxia. O texto proposto pelo titular da AIM e aprovado pelo CHMP para a anafilaxia foi consistente com a CDS actual do Vascace Plus e as revisões dos inibidores da ECA de Meyler e Martindale.

Distúrbios hepáticos

O texto proposto para os distúrbios hepáticos incorporou todas as informações fornecidas na CDS e nos RCM locais para o Vascace Plus, sendo consistente com a redacção utilizada nas revisões de Meyler e Martindale. O comentário sobre o risco acrescido de hipotensão em doentes com cirrose, já incluído em alguns RCM, foi fundamentado pela revisão da autoria de Meyler. O texto proposto pelo titular da AIM incluía também um comentário adicional relativo à utilização dos inibidores da ECA em doentes com cirrose hepática e ascite, conforme sugerido pelo CHMP para o RCM harmonizado para o Vascace na UE.

Electrólitos séricos

As perturbações dos electrólitos, incluindo hipocaliemia, hiponatremia e desidratação, são principalmente associadas às tiazidas, ao passo que os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia. O texto proposto pelo titular da AIM baseou-se nas revisões de Meyler sobre os inibidores da ECA e os diuréticos tiazídicos, sendo consistente com a CDS e os RCM mais actuais para o Vascace Plus. Alguns RCM recomendam a correcção dos desequilíbrios de fluidos/electrólitos antes do início do tratamento. Contudo, o titular da AIM não propôs a inclusão de uma tal advertência dado que considerou que esta já se encontra implicada na advertência de que os doentes devem ser submetidos a uma monitorização regular da função renal e dos electrólitos, que já está incluída no RCM proposto. O CHMP concordou com esta abordagem.

Gota

A gota encontrava-se referida como contra-indicação em alguns RCM para o Vascace Plus, estando incluída na secção 4.4 da maior parte dos outros RCM e na Folha de Dados Nuclear. O titular da AIM propôs a inclusão de uma advertência relativa à gota na secção 4.4.

É amplamente sabido que as tiazidas, enquanto classe, podem aumentar os níveis de ácido úrico (Meyler; Martindale). Contudo, uma revisão da literatura sugere que uma dose baixa de hidroclorotiazida (por exemplo, 12,5 mg/dia) está associada a um aumento mínimo do ácido úrico sérico e a um grau que pode não ser clinicamente relevante. Além disso, a adição de um inibidor da ECA pode atenuar ainda mais este efeito. Com base neste facto, o titular da AIM sugeriu a inclusão de

uma advertência relativa à utilização de tiazidas em doentes com antecedentes de gota, mas não a inclusão da gota como contra-indicação.

Porfíria

A CDS actual e alguns RCM incluíam uma advertência relativa à utilização das tiazidas em doentes com porfíria, com base numa advertência incluída na revisão de Martindale. É possível que a advertência tenha tido por base preocupações quanto à reactividade cruzada com antibióticos sulfonamidas, conhecidos por agravarem a porfíria. Contudo, a hidroclorotiazida é actualmente, descrita como “segura” ou “provavelmente segura” por diversas autoridades (por exemplo, Iniciativa Europeia para a Porfíria <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; A Base de Dados de Medicamentos para a Porfíria Aguda <http://www.drugs-porphyrria.com>). Por conseguinte, o titular da AIM propôs modificar a redacção do seguinte modo: “*O Vascace Plus deve ser utilizado com precaução em doentes com porfíria*”.

Perfil lipídico

Diversos RCM do Vascace Plus incluíam uma advertência relacionada com o efeito da tiazida sobre perfil lipídico.

O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM no sentido de incluir este efeito adverso das tiazidas na secção 4.8 mas não na secção 4.4.

O CHMP aprovou a maior parte da proposta do titular da AIM, com a excepção da gravidez. O titular da AIM concordou com o comentário do CHMP, tendo a redacção recomendada pelo PhVWP sido utilizada como texto harmonizado.

Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Muitos medicamentos eram referidos relativamente ao Vascace Plus, em um ou vários RCM locais. O número de medicamentos que interagem com o Vascace Plus é substancialmente mais elevado do que o número de medicamentos que interage com o cilazapril isoladamente, na medida em que foram adicionadas inúmeras moléculas, existindo uma suspeita de interacção potencial com a hidroclorotiazida.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que procedesse ao alinhamento desta secção com o RCM harmonizado para o Vascace, relativamente ao componente IECA. Quanto à hidroclorotiazida, foi solicitado ao titular da AIM que incluísse as interações possíveis com a digoxina e completasse a lista com agentes como relaxantes musculares não despolarizantes, sais de cálcio e vitamina D, anticolinérgicos, amantidina, medicamentos citotóxicos e ciclosporina.

Na sequência do pedido do CHMP, o RCM foi alterado pelo titular da AIM. Foi também actualizada a lista de medicamentos com possíveis interações com o cilazapril ou com a hidroclorotiazida. As informações fornecidas acerca das possíveis interações e do seu resultado foram aprovadas pelo CHMP.

Secção 4.6 Gravidez e aleitamento

O RCM e a CDS inicialmente propostos pelo titular da AIM incluíam algumas informações adicionais relativas à utilização dos inibidores da ECA no 1.º trimestre da gravidez enquanto contra-indicação dos inibidores da ECA. Estas baseavam-se nos resultados de um estudo epidemiológico onde se constatou que a exposição a inibidores da ECA limitada ao primeiro trimestre da gravidez estava associada a um risco aumentado de importantes malformações congénitas, incluindo malformações do sistema nervoso central e dos rins.

O CHMP não concordou com a posição do titular da AIM. Na sequência da revisão e da discussão sobre o potencial teratogénico dos inibidores da ECA, o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP - *Pharmacovigilance Working Party*) concluiu que a contra-indicação dos inibidores da ECA no 1.º trimestre da gravidez não era justificada, tendo em conta as evidências limitadas relacionadas com um risco teratogénico.

O CHMP concluiu que a contra-indicação durante o primeiro trimestre da gravidez deveria ser eliminada da informação sobre o medicamento para o Vascace Plus e que a IM deveria ser actualizada de modo a incluir a redacção recomendada pelo PhVWP em caso de gravidez e aleitamento. O texto original proposto relativamente ao componente hidroclorotiazida do Vascace Plus já estava de acordo com a redacção do PhVWP. Por conseguinte, não foi alterado. O texto revisto proposto relativo ao aleitamento já fora alinhado com o texto aprovado para o RCM do Vascace, com alterações menores que reflectiam a associação de cilazapril + hidroclorotiazida. O CHMP aprovou o texto harmonizado.

Secção 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O texto proposto era consistente com a redacção utilizada nos RCM locais actuais para o Vascace Plus e era o mesmo que o proposto para a versão revista do RCM harmonizado da UE para o Vascace. Tendo em conta um efeito plausível sobre a capacidade de conduzir, com base na acção farmacológica do medicamento, o CHMP aprovou o seguinte: *“Ao conduzir e utilizar máquinas, é necessário ter em conta a ocorrência ocasional de tonturas e fadiga durante o tratamento com o Vascace Plus (ver secções 4.4 e 4.8)”*.

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

O resumo do perfil de segurança proposto foi actualizado pelo titular da AIM, tendo em linha de conta as normas orientadoras mais recentes e a definição de “frequência” utilizada nos estudos como provas corroborantes.

O titular da AIM utilizou meta-análises publicadas sobre a monoterapia e a terapêutica de associação como base para esta secção.

As estimativas da frequência basearam-se na percentagem de doentes que comunicaram cada reacção adversa durante os ensaios clínicos com o Vascace Plus. No caso das RAM enumeradas no RCM que não tinham sido referidas nos ensaios clínicos, a categoria de frequência relevante fora atribuída utilizando a abordagem da “regra de 3” recomendada na norma orientadora relativa a RCM.

A RAM “dor de cabeça” foi incluída na lista de RAM atribuíveis ao cilazapril, conforme solicitado pelo CHMP, na categoria “frequente”. Foi incluída uma nota explicativa na subsecção (c) *Descrição das reacções adversas seleccionadas* do seguinte modo: *“Embora a incidência da dor de cabeça seja mais elevada nos doentes a receberem placebo do que nos doentes a receberem cilazapril + hidroclorotiazida, a dor de cabeça é uma reacção adversa notificada com frequência”*.

Além disso, os nomes e a ordem das classes de sistemas de órgãos (CSO) foram alinhados para o cilazapril e a hidroclorotiazida de acordo com a MedDRA.

A RAM “síndrome do tipo lúpus” é agora referida na CSO Doenças do sistema imunitário em ambas as subsecções da tabela das RAM (ou seja, RAM atribuíveis ao cilazapril e RAM atribuíveis à HCTZ).

O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM depois de as categorias de frequência utilizadas no RCM do Vascace Plus terem sido harmonizadas com as frequências constantes no RCM do Vascace. Conforme solicitado, a RAM “arritmia”, já apresentada no quadro das RAM atribuíveis ao cilazapril, foi adicionada à tabela das RAM atribuíveis à hidroclorotiazida.

Secção 4.9 Sobredosagem

O titular da AIM propôs instruções suficientemente concisas para o tratamento de uma sobredosagem com a associação cilazapril/hidroclorotiazida, dado que informações demasiado pormenorizadas poderão não reflectir a situação de um doente específico com sobredosagem.

O CHMP reconheceu que a parte desta secção relativa ao cilazapril tinha sido alinhada com o RCM aprovado para o Vascace. As informações sobre a sobredosagem com HCTZ são consistentes com outros RCM aprovados de associações de IECA com hidroclorotiazida (ramipril/HCTZ). O CHMP aprovou esta secção.

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O texto sugerido para esta secção do rótulo harmonizado era idêntico à redacção na CDS. Este apresentava de forma sucinta alguns factos importantes sobre estas duas moléculas. Na revisão de publicações recentes sobre este tópico, não foram identificadas informações novas sobre o cilazapril que fossem consideradas relevantes para os médicos no tratamento dos doentes com o Vascace Plus e que devessem ser incluídas neste documento. O parágrafo “Estudos clínicos/de eficácia” foi ligeiramente modificado para garantir uma maior clareza.

O CHMP aprovou a redacção harmonizada para esta secção.

Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Com a excepção de algumas informações adicionais que são fornecidas sobre a distribuição do cilazapril e da hidroclorotiazida, o texto sugerido para esta secção do rótulo harmonizado era idêntico à redacção na CDS do titular da AIM. Apresentava de forma sucinta alguns factos importantes sobre estas duas moléculas. Na revisão de publicações recentes sobre este tópico, não foram identificadas informações sobre as propriedades farmacocinéticas do cilazapril e da hidroclorotiazida que fossem consideradas relevantes para os médicos no tratamento dos doentes com o Vascace Plus e que devessem ser incluídas neste documento.

As informações sobre a farmacocinética da hidroclorotiazida, em populações especiais, foram adicionadas à secção 5.2.

O CHMP aprovou a redacção harmonizada.

Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A redacção proposta pelo titular da AIM integrou todas as informações fornecidas nos RCM individuais dos vários países. Reflectiu as informações relevantes sobre os dados de segurança não-clínica com o cilazapril e a hidroclorotiazida.

O CHMP aprovou a redacção harmonizada.

Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Vascace Plus e nomes associados (ver Anexo I).