

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Vascace Plus a související názvy (viz Příloha I)

Přípravek Vascace Plus je kombinací cilazaprilu (inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu) a hydrochlorothiazidu (thiazidové diuretikum). Přípravek Vascace Plus se používá k léčbě hypertenze u pacientů, kteří uspokojivě nereagují na samostatně podávané jednotlivé složky.

Přípravek Vascace Plus byl zahrnut do seznamu přípravků, u kterých má být sjednocen souhrn údajů o přípravku, neboť členské státy vydaly rozdílná vnitrostátní rozhodnutí o jeho schválení. Výbor CHMP posoudil řadu rozporných oblastí v informacích o přípravku.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl jako sjednocený text toto znění: „*Přípravek Vascace Plus je indikován k léčbě hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován samotným cilazapilem nebo samotným hydrochlorothiazidem a kteří byli stabilizováni při užívání samostatných složek podávaných ve stejném poměru.*“

Znění terapeutických indikací pro přípravek Vascace Plus bylo shodné v mnoha státech EU.

Diuretikum, jako je hydrochlorothiazid, zvyšuje účinnost inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu stimulací renin-angiotenzinového systému a posouvá stav hypertenze více ke stavu závislému na reninu.

Na podporu navrhované indikace předložil držitel rozhodnutí o registraci 4 placebem kontrolované klinické studie, jejichž zadavatelem byla společnost Roche a do nichž bylo zařazeno 2 084 pacientů s hypertenzí. Z těchto pacientů s mírnou až střední hypertenzí (diastolický krevní tlak v sedě 95–115 mm Hg) bylo 1 027 pacientů léčeno kombinací cilazaprilu s hydrochlorothiazidem, 453 pacientů samotným cilazapilem, 366 samotným hydrochlorothiazidem a 238 pacientů dostávalo placebo. Více než 600 těchto pacientů dostávalo kombinaci cilazaprilu s hydrochlorothiazidem po dobu 6 měsíců a déle a přibližně 200 těchto pacientů bylo touto kombinací léčeno po dobu jednoho roku nebo déle. Kromě pacientů v těchto klinických studiích byla účinnost uvedené kombinace hodnocena rovněž u 1 297 pacientů ze studie k původní žádosti o registraci nového léčivého přípravku cilazapril podávaného v monoterapii, kteří byli léčeni cilazapilem a podpůrně hydrochlorothiazidem. Při hodnocení účinku uvedené kombinace léčiv na snížení krevního tlaku výsledky těchto studií ukázaly, že přidání hydrochlorothiazidu k režimu podávání cilazaprilu usnadňuje pokles diastolického krevního tlaku v sedě.

V jedné studii (číslo protokolu N2960C) bylo prokázáno, že u pacientů došlo celkově ke snížení diastolického krevního tlaku v sedě o 4,3 mm Hg před přidáním hydrochlorothiazidu a o 11,1 mm Hg po přidání hydrochlorothiazidu.

Navíc byla provedena dlouhodobá, randomizovaná, zaslepená, multicentrická studie s paralelními skupinami specificky u starších pacientů s mírnou až střední hypertenzí. Celkem bylo do této studie zahrnuto 214 pacientů (ve věku od 64 do 81 let). Z těchto pacientů bylo 108 původně léčeno cilazapilem a 106 pacientů hydrochlorothiazidem. Z nich 68 pacientů reagovalo na monoterapii cilazapilem a 70 pacientů na monoterapii hydrochlorothiazidem. 76 pacientů nereagujících na monoterapii bylo léčeno kombinovanou terapií. Antihypertenzní účinek ve skupině s kombinovanou terapií přetrvával po dobu trvání této dlouhodobé studie a byl podobně silný jako účinek pozorovaný po prvních týdnech kombinované léčby cilazapilem a hydrochlorothiazidem bez vzniku tolerance na léčbu. Maximální rozsah antihypertenzního účinku kombinace (tj. 15 mm Hg) neznamenal zvýšení výskytu hypotenzních příhod, což by jinak mohlo být u starších pacientů znepokojující.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž předložil publikované studie, které hodnotily kombinaci cilazaprilu a hydrochlorothiazidu: Pordy *a kol.* (1995; 1994), Martina *a kol.* (1994), Yodfat *a kol.* (1994) a Sanchez (1989)..

Výbor CHMP konstatoval, že nahrazení volné kombinace léčivých látek podávaných ve stejné dávce je přijatelnou indikací založenou na dlouhodobé zkušenosti se souběžným podáváním. Přidání k cilazaprilu lze rovněž připustit, neboť dávka hydrochlorothiazidu je nízká a vhodná jako počáteční dávka v kombinované léčbě pacientů, kteří nereagují na inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, a jsou dostupné určité údaje o účinnosti a bezpečnosti cilazaprilu v monoterapii u pacientů nereagujících na léčbu. Výbor CHMP rovněž usoudil, že přidání k hydrochlorothiazidu a přidání u pacientů nereagujících na léčbu hydrochlorothiazidem nelze akceptovat, neboť ve fixované kombinaci je dostupná pouze nejvyšší dávka cilazaprilu a dávka se musí titrovat s jednotlivými složkami.

Výbor CHMP na základě těchto úvah schválil toto sjednocené znění pro tuto indikaci: „*Přípravek Vascace Plus je indikován k léčbě hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován samotným cilazaprilem.*“

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Několik klinických studií prokázalo, že dávky 5 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vyvolávaly u pacientů s mírnou až střední hypertenzí, jejichž krevní tlak nelze normalizovat samotným cilazaprilem, větší snížení krevního tlaku než obě jednotlivé složky samostatně.

K odůvodnění navrženého dávkování (5 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu) předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje z několika placebem kontrolovaných randomizovaných studií. Těchto studií se zúčastnili pacienti náhodně zařazení do jedné z několika možných léčebných skupin s dávkami cilazaprilu 0,5 mg, 1,0 mg nebo 2,5 mg a dávkami hydrochlorothiazidu 6,25 mg, 12,5 mg nebo 25 mg samostatně či v kombinaci. Nejnižší dávka, která vyvolala významný účinek, byla dávka 2,5 mg cilazaprilu / 6,25 mg hydrochlorothiazidu.

Doporučení pro dávkování jednou denně je založeno na zjištění, že zdánlivě subterapeutická dávka hydrochlorothiazidu v kombinaci s cilazaprilem vede k zesílení antihypertenzního účinku. Zdvojení počáteční dávky (5,0 mg cilazaprilu, 12,5 mg hydrochlorothiazidu) vedlo k dalšímu zvýšení účinnosti.

Z analýzy jednotlivých studií vyplynulo, že prakticky všechny dávky cilazaprilu podávané s 25 mg hydrochlorothiazidu mají podobný účinek na pokles krevního tlaku.

Na základě těchto údajů je kombinace 5 mg cilazaprilu s 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jednou denně rozumnou klinickou volbou pro pacienty, jejichž krevní tlak není normalizován monoterapií cilazaprilem.

Výbor CHMP schválil toto sjednocené znění pro dávkování: „*Dávkování přípravku Vascace Plus je jedna tableta (5,0 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu) podávaná jednou denně.*“

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Znění hlavního formuláře s potřebnými údaji, který se týká pacientů s poruchou funkce ledvin, bylo v tomto bodě souhrnu údajů o přípravku použito ve většině zemí. Výbor CHMP schválil toto znění: „*Je-li u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin potřebná souběžná diuretická léčba, upřednostňuje se pro použití s cilazaprilem kličkové diuretikum spíše než thiazidové diuretikum. Přípravek Vascace Plus se proto nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).*“

Pacienti s cirhózou jater

Doporučení ohledně dávkování u pacientů s cirhózou/poškozenou funkcí jater se mezi členskými státy značně liší. V několika zemích nebyla v bodě 4.2 žádná informace týkající se této skupiny pacientů. V jiných zemích bylo začleněno upravené sdělení zahrnující rovněž poruchu funkce jater nebo bylo podávání pacientům s poruchou funkce jater kontraindikováno.

Patofyziologická souvislost mezi poruchou funkce jater, kardiovaskulární funkcí a arteriální hypertenzí je složitá. Léčba je obtížná a spíše méně častá, neboť pacienti s cirhózou mají sklon k nízkému krevnímu tlaku. Kombinovaná léčba antihypertenzivy je nutná jen výjimečně. Vzhledem k terapeutickým vlastnostem cilazaprilu je nutná velmi obezřetná léčba a byl přidán křížový odkaz na bod 4.4.

Výbor CHMP schválil toto znění: „*Vzhledem k tomu, že se u pacientů s cirhózou jater léčených standardními dávkami inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu může objevit významná hypotenze,*

je nutná opatrná titrace dávky každé jednotlivé složky, pokud by u pacientů s cirhózou jater byla třeba léčba cilazaprilem a hydrochlorothiazidem (viz bod 4.4)“.

Starší pacienti

V souhrnu údajů o přípravku několika zemí bylo použito stejné nebo mírně upravené znění. Vzhledem k tomu, že se nepředpokládá zahájení léčby fixní kombinací, schválil výbor CHMP toto znění: „*V klinických studiích byla účinnost a snášenlivost cilazaprilu a hydrochlorothiazidu podávaných současně shodná jak u starších, tak mladších pacientů s hypertenzí, přestože farmakokinetické údaje ukazují, že clearance obou složek byla u starších pacientů snižena (viz bod 5.2)“.*

Děti

Výbor CHMP se shodl na tom, že podávání přípravku Vascace Plus se u dětí nedoporučuje.

Bod 4.3 Kontraindikace

Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil řadu kontraindikací v souhrnu údajů o přípravku členských států a vysvětlil, že:

- kontraindikace byly někdy spíše *relativní* než *absolutní*. V některých souhrnech údajů o přípravku byly kontraindikace uvedeny v bodě 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití), a nikoli v bodě 4.3;
- jediným odůvodněním pro uvedení některých kontraindikací byl nedostatek údajů týkajících se bezpečnosti u konkrétních skupin pacientů;
- stavy, pro které není přípravek Vascace Plus doporučenou léčbou (např. hyperaldosteronismus) jsou uvedeny jako „kontraindikace“ spíše než jako stavy způsobující specifické poškození.

Kromě toho podle doporučení pracovní skupiny pro farmakovigilanci jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu kontraindikovány ve druhém a třetím trimestru těhotenství, avšak nikoli v prvním trimestru těhotenství ani v době kojení. Výbor CHMP se shodl na změně textu „*Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)“* v tomto bodě na „*Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)“*.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mezi členskými státy byly rozdíly v úrovni podrobností týkajících se zvláštních upozornění a opatření pro použití.

V některých členských státech byly v bodě s upozorněními uvedeny další informace týkající se rizika hypotenze, renovaskulární hypertenze/stenózy renální tepny, transplantace ledvin, použití při současném srdečním selhání, anémii, kašli, podávání u etnických skupin, primárního aldosteronismu a dopingů.

Tam, kde se upozornění a opatření pro použití týkala cilazaprilu, navrhl držitel rozhodnutí o registraci text shodný s textem, který byl v nedávné době sjednocen pro přípravek Vascace.

Na podporu navrženého bodu 4.4 předložil držitel rozhodnutí o registraci přehledy nežádoucích účinků inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a thiazidových diuretik z dostupné vědecké literatury:

- Aronson JK (redaktor). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006*.
- Sweetman SC (redaktor), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (konzultováno v září až listopadu)

Některé souhrny údajů o přípravku zahrnovaly pod hlavičkou „hypotenze“ upozornění ohledně podávání anestetik. Držitel rozhodnutí o registraci navrhoval začlenit samostatné upozornění týkající se této otázky do bodu 4.4.

Porucha funkce ledvin

Držitel rozhodnutí o registraci navrhoval začlenit upozornění týkající se hypotenze a poruchy funkce ledvin způsobené kombinovanou léčbou cilazapilem a hydrochlorothiazidem u pacientů se stenózou renální tepny.

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby souhrn údajů o přípravku Vasace Plus upravil na základě schváleného souhrnu údajů o přípravku Vasace a schválil sjednocené znění pro tento pododstavec.

Angioedém

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl popsat známky/příznaky angioedému stručněji než v některých současných souhrnech údajů o přípravku a použít termín „*akutní orofaryngeální edém a obstrukce dýchacích cest*“ (jak je uvedeno v přehledu Meylera). Navrhovaný text zahrnoval obecné sdělení týkající se naléhavé léčby angioedému. Zvláštní léčebné pokyny nebyly uvedeny, neboť léčebné protokoly se mohou mezi státy lišit.

Anafylaxe

Některé souhrny údajů o přípravku obsahovaly podrobný popis příznaků anafylaxe. Text navržený držitelem rozhodnutí o registraci a schválený výborem CHMP pro anafylaxi byl konzistentní se současným hlavním formulářem přípravku Vasace Plus a přehledy inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu podle Meylera a Martindalea.

Onemocnění jater

Navrhovaný text pro onemocnění jater obsáhl všechny informace, které byly poskytnuty v hlavním formuláři a v místních souhrnech údajů o přípravku pro přípravek Vasace Plus a byl v souladu se zněním použitým v přehledech Meylera a Martindalea. Poznámka týkající se zvýšeného rizika hypotenze u pacientů s cirhózou, která je již zahrnuta v některých souhrnech údajů o přípravku, je podpořena přehledem dle Meylera. Text navržený držitelem rozhodnutí o registraci rovněž obsahoval dodatečnou poznámku ohledně použití inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu u pacientů s cirhózou jater a ascitem podle návrhu výboru CHMP pro souhrn údajů o přípravku Vasace sjednocený v EU.

Sérové elektrolyty

Poruchy elektrolytů včetně hypokalémie, hyponatrémie a dehydratace jsou převážně spojovány s thiazidy, zatímco inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu mohou způsobit hyperkalémii. Text navržený držitelem rozhodnutí o registraci byl založen na Meylerových přehledech inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a thiazidových diuretik a je v souladu s hlavním formulářem a většinou současných souhrnů údajů o přípravku pro přípravek Vasace Plus.

Některé souhrny údajů o přípravku doporučují, aby se poruchy tekutin a elektrolytů upravily před zahájením léčby. Držitel rozhodnutí o registraci nicméně nenavrhl uvedení takového upozornění, neboť se domníval, že je obsaženo v upozornění, že u pacientů by se měla pravidelně sledovat funkce ledvin a elektrolyty, což se uvádí v navrženém souhrnu údajů o přípravku. Výbor CHMP s takovýmto přístupem souhlasil.

Dna

Dna byla uvedena jako kontraindikace v některých souhrnech údajů o přípravku Vasace Plus a ve většině ostatních byla uvedena v bodě 4.4 a v hlavním formuláři. Držitel rozhodnutí o registraci navrhoval začlenit upozornění týkající se dny do bodu 4.4.

Je obecně známo, že thiazidy jako třída mohou zvýšit hladiny kyseliny močové (Meyler; Martindale). Z přehledu literatury nicméně vyplývá, že nízká dávka hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg/den) je spojena s pouze minimálním zvýšením kyseliny močové v séru, a to v míře, jež nemusí být klinicky významná. Navíc přidání inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu může tento účinek dále oslabit. Držitel rozhodnutí o registraci vzal toto v úvahu a navrhl začlenit upozornění týkající se použití thiazidů u pacientů s dnou v anamnéze, ale neuvádět dnu jako kontraindikaci.

Porfyrie

Současný hlavní formulář a některé souhrny údajů o přípravku zahrnují upozornění týkající se použití thiazidů u pacientů s porfyrií založené na upozornění v Martindalově přehledu. Upozornění je pravděpodobně založeno na obavách týkajících se zkřížené reaktivity se sulfonamidovými antibiotiky,

o kterých je známo, že zhoršují porfyrii. Hydrochlorothiazid je nicméně v současné době uveden jako „bezpečný“ či „pravděpodobně bezpečný“ v několika odborných zdrojích (např. Evropskou iniciativou pro porfyrii (<http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>) či v databázi léčivých přípravků na akutní porfyrii (<http://www.drugs-porphyrria.com>)). Vzhledem k tomu držitel rozhodnutí o registraci navrhl upravit znění takto: „*Přípravek Vasce Plus by měl být používán s opatrností u pacientů s porfyrií*“.

Lipidový profil

Několik souhrnů údajů o přípravku obsahovalo upozornění týkající se účinku thiazidu na lipidový profil.

Výbor CHMP souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci začlenit tento nežádoucí účinek thiazidů do bodu 4.8, nikoli však do bodu 4.4.

Výbor CHMP schválil většinu návrhů držitele rozhodnutí o registraci s výjimkou těhotenství. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s poznámkou výboru CHMP a znění doporučené pracovní skupinou pro farmakovigilanci bylo použito jako sjednocený text.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Řada léčivých přípravků byla pro přípravek Vasce Plus uvedena v jednom nebo několika místních souhrnech údajů o přípravku. Počet přípravků pro přípravek Vasce Plus je významně vyšší než pro samotný cilazapril, neboť tam, kde bylo podezření na potenciální interakce s hydrochlorothiazidem, byla přidána řada molekul.

Výbor CHMP vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby tento bod uvedl do souladu se sjednoceným souhrnem údajů o přípravku Vasce, pokud jde o složku inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Pokud jde o hydrochlorothiazid, držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby uvedl možné interakce s digoxinem a doplnil seznam o přípravky, jako jsou nedepolarizující svalová relaxancia, soli vápníku a vitamin D, anticholinergika, amantidin, cytotoxické léky, cyklosporin.

Souhrn údajů o přípravku byl držitelem rozhodnutí o registraci doplněn podle požadavku výboru CHMP. Seznam přípravků, které mohou reagovat buď s cilazapilem, nebo s hydrochlorothiazidem, byl aktualizován. Dodané informace o možných interakcích a jejich výsledcích jsou schváleny výborem CHMP.

Bod 4.6 Těhotenství a kojení

Souhrn údajů o přípravku a hlavní formulář, které původně navrhoval držitel rozhodnutí o registraci, uváděly některé další informace týkající se použití inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu v prvním trimestru těhotenství jako kontraindikaci podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. To bylo založeno na výsledcích epidemiologické studie, v níž se zjistilo, že expozice inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu omezená na první trimestr těhotenství byla spojena se zvýšeným rizikem závažných vrozených malformací včetně malformace centrálního nervového systému a ledvin.

Výbor CHMP s názorem držitele rozhodnutí o registraci nesouhlasil. Na základě zhodnocení a diskuse týkající se teratogenního potenciálu inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu pracovní skupina pro farmakovigilanci dospěla k závěru, že kontraindikace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu v průběhu prvního trimestru těhotenství není odůvodněná vzhledem k omezeným důkazům týkajícím se teratogenního rizika.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že kontraindikace v průběhu prvního trimestru těhotenství musí být odstraněna z informací o přípravku Vasce Plus a že informace o přípravku je třeba aktualizovat tak, aby obsahovaly znění, jež doporučila pracovní skupina pro farmakovigilanci pro těhotenství a kojení. Původně navrhovaný text týkající se hydrochlorothiazidové složky přípravku Vasce Plus byl již v souladu se zněním pracovní skupiny pro farmakovigilanci. Z toho důvodu ke změně nedošlo.

Upravený navržený text týkající se kojení byl uveden v soulad se schváleným textem souhrnu údajů o přípravku Vascace s menšími změnami odrážejícími kombinaci cilazaprilu a hydrochlorothiazidu. Výbor CHMP sjednocený text schválil.

Bod 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Navržený text byl v souladu se zněním použitým ve stávajících místních souhrnech údajů o přípravku Vascace Plus a byl stejný jako navržený text pro upravenou verzi v EU sjednoceného souhrnu údajů o přípravku Vascace.

Vzhledem k tomu, že farmakologický účinek léku na ovlivnění schopnosti řídit je přijatelný, schválil výbor CHMP toto znění: „*Při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se příležitostně během léčby přípravkem Vascace Plus může vyskytnout závrať a únava (viz body 4.4 a 4.8)*“.

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Držitel rozhodnutí o registraci aktualizoval navržené shrnutí bezpečnostního profilu, přičemž vzal v úvahu nejnovější pokyny a definice „četnosti“ použité ve studiích jako podpurné důkazy. Držitel rozhodnutí o registraci použil publikované metaanalýzy monoterapie a kombinované terapie jako základ pro tento bod.

Odhady četnosti byly založeny na poměru pacientů hlásících každý jednotlivý nežádoucí účinek v průběhu klinických studií s přípravkem Vascace Plus. K nežádoucím účinkům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku, které nebyly hlášeny v klinických studiích, byly přiřazeny odpovídající kategorie četnosti za použití přístupu „pravidla tří“, doporučeného v pokynech k souhrnu údajů o přípravku. Nežádoucí účinek „bolest hlavy“ byl začleněn do seznamu nežádoucích účinků přičitatelných cilazaprilu, jak vyžadoval výbor CHMP, do kategorie „časté“. V pododdíle c) *Popis vybraných nežádoucích účinků* je uvedena tato vysvětlivka: „*Bolest hlavy je často hlášený nežádoucí účinek, ačkoli je výskyt bolesti hlavy větší u pacientů užívajících placebo než u pacientů, kteří dostávají cilazapril a hydrochlorothiazid.*“

Kromě toho byly názvy a pořadí tříd orgánových systémů přiřazeny cilazaprilu a hydrochlorothiazidu podle databáze MedDRA.

Nežádoucí účinek „syndrom podobný lupusu“ je nyní uveden v třídě orgánových systémů „poruchy imunitního systému“ v obou pododdílech tabulky nežádoucích účinků (tj. nežádoucí účinky přičitatelné cilazaprilu a nežádoucí účinky přičitatelné hydrochlorothiazidu).

Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci poté, co byly kategorie četnosti použité v souhrnu údajů o přípravku Vascace Plus sjednoceny s kategoriemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku Vascace. Nežádoucí účinek „arytmie“, již zařazený v tabulce nežádoucích účinků přičitatelných cilazaprilu, byl přidán do tabulky nežádoucích účinků přičitatelných hydrochlorothiazidu, jak bylo požadováno.

Bod 4.9 Předávkování

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl dostatečně stručné instrukce k léčbě předávkování kombinací cilazaprilu a hydrochlorothiazidu, neboť příliš podrobná informace nemusí odrážet situaci konkrétního předávkovaného pacienta.

Výbor CHMP uznal, že část tohoto bodu týkající se cilazaprilu byla uvedena v soulad se schváleným souhrnem údajů o přípravku Vascace. Informace o předávkování hydrochlorothiazidem je v souladu se schválenými souhrny údajů o přípravku pro kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a hydrochlorothiazidu (ramipril/HCTZ). Výbor CHMP tento bod schválil.

Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Text navržený pro tento bod sjednoceného textu byl identický se zněním v hlavním formuláři. Stručně představuje některá důležitá fakta o těchto dvou molekulách. Přezkoumáním současných publikací na toto téma nebyly zjištěny nové informace o cilazaprilu, které by byly posouzeny jako relevantní pro lékaře pro léčbu jejich pacientů přípravkem Vascace Plus a které by měly být uvedeny v tomto

dokumentu. Odstavec „Klinické studie / studie účinnosti“ byl pro lepší srozumitelnost mírně přeformulován.

Výbor CHMP schválil sjednocený text tohoto bodu.

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kromě některých dodatečných informací, které jsou poskytnuty k distribuci cilazaprilu a hydrochlorothiazidu, byl text navržený v tomto bodě sjednoceného označení identický se zněním v hlavním formuláři držitele rozhodnutí o registraci. Stručně představuje některá důležitá fakta o těchto dvou molekulách. Přezkoumáním současných publikací na toto téma nebyly zjištěny nové informace o farmakokinetických vlastnostech cilazaprilu a hydrochlorothiazidu, které by byly posouzeny jako relevantní pro lékaře při léčbě jejich pacientů přípravkem Vascace Plus a které by měly být uvedeny v tomto dokumentu.

Informace o farmakokinetice hydrochlorothiazidu u zvláštních skupin pacientů byly přidány do bodu 5.2.

Výbor CHMP sjednocené znění schválil.

Bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci zahrnovalo veškeré informace poskytnuté v jednotlivých souhrnech údajů o přípravku v různých zemích. Odráželo relevantní informace o neklinických údajích vztahujících se k bezpečnosti cilazaprilu a hydrochlorothiazidu.

Výbor CHMP sjednocené znění schválil.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku a příbalových informacích

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Vasce Plus a souvisejících názvů (viz příloha I). Související souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.