

Παράρτημα II

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Vascace Plus και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα I)

Το Vascace Plus είναι συνδυασμός σιλαζαπρίλης [ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE)] και υδροχλωροθειαζίδης (ενός θειαζιδικού διουρητικού). Το Vascace Plus χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς που δεν αποκρίνονται ικανοποιητικά σε μονοθεραπεία με τα μεμονωμένα συστατικά.

Το Vascace Plus συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων προς εναρμόνιση της σχετικής περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντων, λόγω αποκλίσεων στις εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας για το προϊόν. Η CHMP εξέτασε μια σειρά τομέων στους οποίους παρατηρείται έλλειψη εναρμόνισης στις πληροφορίες του προϊόντος.

Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρότεινε ως εναρμονισμένο κείμενο την ακόλουθη διατύπωση: «*Το Vascace Plus ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία σιλαζαπρίλης ή με μονοθεραπεία υδροχλωροθειαζίδης και οι οποίοι σταθεροποιήθηκαν μετά την ισόποση χορήγηση των μεμονωμένων συστατικών*».

Η συγκεκριμένη διατύπωση των θεραπευτικών ενδείξεων του Vascace Plus ήταν πανομοιότυπη σε πολλά κράτη της ΕΕ.

Διουρητικά όπως η υδροχλωροθειαζίδη ενισχύουν την αποτελεσματικότητα του αναστολέα ACE, διεγείροντας το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης και μετατρέποντας την υπερτασική σε ρενινοεξαρτώμενη κατάσταση.

Προς στήριξη της προτεινόμενης ένδειξης ο ΚΑΚ παρουσίασε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες υπό τη χρηματοδότηση της Roche, οι οποίες διενεργήθηκαν σε πληθυσμό 2.084 υπερτασικών ασθενών. Μεταξύ των ασθενών αυτών με ήπια έως μέτρια υπέρταση (διαστολική πίεση σε καθιστή θέση 95 – 115 mm Hg), 1.027 ασθενείς έλαβαν θεραπεία συνδυασμού σιλαζαπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης, 453 ασθενείς έλαβαν μόνο σιλαζαπρίλη και 366 μόνο υδροχλωροθειαζίδη, ενώ σε 238 ασθενείς χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Περισσότεροι από 600 από τους ασθενείς αυτούς έλαβαν τον συνδυασμό σιλαζαπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, ενώ περίπου 200 από τους ασθενείς αυτούς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τον συνδυασμό αυτό για περισσότερους από δώδεκα μήνες.

Πέραν των ασθενών στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αξιολογήθηκε επίσης σε 1.297 ασθενείς που είχαν μετάσχει σε μελέτες στο πλαίσιο της αρχικής αίτησης νέου φαρμάκου για μονοθεραπεία με σιλαζαπρίλη, οι οποίοι έλαβαν σιλαζαπρίλη και συμπληρωματική υδροχλωροθειαζίδη.

Από την αξιολόγηση της επίδρασης του συνδυασμού στη μείωση της αρτηριακής πίεσης προέκυψε από τις δοκιμές ότι η προσθήκη της υδροχλωροθειαζίδης σε δοσολογικό σχήμα σιλαζαπρίλης αυξάνει τη μείωση της διαστολικής πίεσης σε καθιστή θέση (SDBP).

Σε μία μάλιστα δοκιμή (αρ. πρωτοκόλλου N2960C) διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν συνολική μείωση της SDBP της τάξεως των 4,3 mm Hg πριν από την προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης και μείωση 11,1 mm Hg μετά την προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης.

Επιπροσθέτως, διενεργήθηκε μία μακροχρόνια, τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη με παράλληλη ομάδα, πολυκεντρική μελέτη ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση. Στη δοκιμή αυτή μετείχαν συνολικά 214 ασθενείς (ηλικίας από 64 έως 81 ετών). Από τους ασθενείς αυτούς, 108 είχαν λάβει αρχικά θεραπεία με σιλαζαπρίλη και 106 θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη. Εξ αυτών, 68 ασθενείς αποκρίθηκαν στη μονοθεραπεία με σιλαζαπρίλη και 70 ασθενείς στην υδροχλωροθειαζίδη. Στους 76 μη αποκρινόμενους ασθενείς χορηγήθηκε θεραπεία συνδυασμού. Η

αντιυπερτασική επίδραση στην ομάδα που έλαβε θεραπεία συνδυασμού διατηρήθηκε καθόλη τη διάρκεια της μακροχρόνιας αυτής μελέτης και ήταν παρόμοιου μεγέθους με την επίδραση που παρατηρήθηκε μετά τις πρώτες εβδομάδες χορήγησης της θεραπείας συνδυασμού σιλαζαπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης χωρίς ανάπτυξη ανοχής στη θεραπεία. Η τιμή κορυφής της αντιυπερτασικής επίδρασης του συνδυασμού (15 mm Hg) δεν συνοδεύτηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υποτασικών επεισοδίων, η οποία θα αποτελούσε παράγοντα ανησυχίας για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Επίσης, ο ΚΑΚ παρουσίασε δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες αξιολογείται ο συνδυασμός σιλαζαπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης: *Porody et al (1995, 1994)*, *Martina et al (1994)*, *Yodfat et al (1994)* και *Sanchez (1989)*.

Η CHMP επεσήμανε ότι βάσει της μακρόχρονης εμπειρίας από τη συντρέχουσα χορήγηση, η αντικατάσταση του ελεύθερου συνδυασμού των δραστικών ουσιών χορηγούμενων σε ισόποση δόση συνιστά αποδεκτή ένδειξη. Επιπλέον, κρίνεται αποδεκτή η προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης στη θεραπεία σιλαζαπρίλης, καθότι η δόση υδροχλωροθειαζίδης είναι χαμηλή και κατάλληλη ως αρχική δόση θεραπείας συνδυασμού για ασθενείς μη αποκρινόμενους σε αναστολείς ACE, ενώ υπάρχουν επίσης διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μη αποκρινόμενους ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία σιλαζαπρίλης. Η CHMP έκρινε επίσης ότι η χορήγηση σιλαζαπρίλης συμπληρωματικά προς τη θεραπεία υδροχλωροθειαζίδης και σε ασθενείς μη αποκρινόμενους στην υδροχλωροθειαζίδη δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή, διότι στον σταθερό συνδυασμό διατίθεται μόνο η μέγιστη δόση σιλαζαπρίλης και απαιτείται ανοδική τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών του.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση της ένδειξης: «*To Vascace Plus ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με τη χορήγηση μονοθεραπείας σιλαζαπρίλης*».

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σε ορισμένες κλινικές δοκιμές διαπιστώθηκε ότι με τη χορήγηση 5 mg σιλαζαπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης επέρχεται μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από ό,τι με τη χορήγηση των μεμονωμένων συστατικών σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, στους οποίους δεν ήταν εφικτή η ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης με χορήγηση μονοθεραπείας σιλαζαπρίλης.

Για την τεκμηρίωση της προτεινόμενης δοσολογίας (5 mg σιλαζαπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης) ο ΚΑΚ παρουσίασε δεδομένα από αρκετές τυχαιοποιημένες δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Οι δοκιμές αυτές διενεργήθηκαν σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε διάφορες ομάδες θεραπείας, στις οποίες χορηγήθηκαν 0,5 mg, 1,0 mg ή 2,5 mg σιλαζαπρίλης και 6,25 mg, 12,5 mg ή 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, μεμονωμένα ή συνδυαστικά. Η κατώτερη δόση που επέφερε σημαντική επίδραση ήταν η δόση των 2,5/6,25 mg.

Η σύσταση για χορήγηση μίας δόσης την ημέρα βασίζεται στη διαπίστωση ότι μια, εκ πρώτης όψεως, υποθεραπευτική δόση υδροχλωροθειαζίδης σε συνδυασμό με σιλαζαπρίλη οδηγεί σε ισχυροποίηση της αντιυπερτασικής επίδρασης.

Ο διπλασιασμός της αρχικής δόσης (5,0 mg σιλαζαπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης) επέφερε περαιτέρω αύξηση της αποτελεσματικότητας.

Από την ανάλυση των επιμέρους μελετών προέκυψε ότι σχεδόν όλες οι δόσεις σιλαζαπρίλης που χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης έχουν παρόμοια επίδραση στην κατώτερη τιμή αρτηριακής πίεσης.

Βάσει των δεδομένων αυτών, η χορήγηση συνδυασμού 5 mg σιλαζαπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά την ημέρα αποτελεί εύλογη κλινική επιλογή για ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ομαλοποιείται με μονοθεραπεία σιλαζαπρίλης.

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση για τη δοσολογία: «*Η συνιστώμενη δόση Vascace Plus είναι ένα δισκίο (5,0 mg σιλαζαπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης) μία φορά την ημέρα*».

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Στα περισσότερα κράτη χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη παράγραφο των ΠΧΠ η διατύπωση του βασικού δελτίου δεδομένων (CDS) για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η CHMP ενέκρινε τα ακόλουθα: «Όταν απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, προτιμώνται για χορήγηση μαζί με σιλαζαπρίλη διουρητικά της αγκύλης αντί των θειαζιδικών διουρητικών. Ως εκ τούτου, το Vascace Plus δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3)».

Ασθενείς με κίρρωση του ήπατος

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με κίρρωση/ηπατική ανεπάρκεια παρουσίαζε σημαντικές διαφορές μεταξύ των κρατών μελών. Σε ορισμένα κράτη δεν υπήρχαν πληροφορίες στην παράγραφο 4.2 για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Σε άλλα κράτη υπήρχε τροποποιημένη διατύπωση που περιελάμβανε την ηπατική ανεπάρκεια ή υπήρχε αντένδειξη για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Η παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ της ηπατικής ανεπάρκειας, της καρδιαγγειακής λειτουργίας και της αρτηριακής υπέρτασης είναι σύνθετη. Η θεραπεία είναι δύσκολη και μάλλον σπάνια, καθώς οι κίρρωτικοί ασθενείς εμφανίζουν τάση προς χαμηλή αρτηριακή πίεση. Η θεραπεία συνδυασμού με αντιυπερτασικούς παράγοντες σπάνια κρίνεται απαραίτητη. Λόγω των θεραπευτικών ιδιοτήτων της σιλαζαπρίλης απαιτείται πολύ προσεκτική θεραπεία, ενώ προστέθηκε επίσης παραπομπή στην παράγραφο 4.4.

Η CHMP ενέκρινε τα ακόλουθα: «Επειδή οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος που λαμβάνουν αγωγή με συνήθη δοσολογία αναστολέων ACE ενδέχεται να εμφανίσουν έντονη υπόταση, σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητο να υποβληθούν οι ασθενείς αυτοί σε θεραπεία με σιλαζαπρίλη και υδροχλωροθειαζίδη, απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών (βλ. παράγραφο 4.4)».

Ηλικιωμένοι

Στις ΠΧΠ ορισμένων χωρών χρησιμοποιήθηκε πανομοιότυπη ή ελαφρώς τροποποιημένη διατύπωση. Καθότι δεν προβλέπεται έναρξη της θεραπείας με τον σταθερό συνδυασμό, η CHMP ενέκρινε τα ακόλουθα: «Σε κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα της συντρέχουσας χορήγησης σιλαζαπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης ήταν παρόμοιες τόσο σε ηλικιωμένους όσο και σε νεότερους υπερτασικούς ασθενείς, μολονότι τα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η κάθαρση αμφότερων των συστατικών στους ηλικιωμένους ασθενείς ήταν μειωμένη (βλ. παράγραφο 5.2)».

Παιδιά

Η CHMP συμφώνησε ότι δεν συνιστάται η χρήση του Vascace Plus σε παιδιά.

Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

Ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε το πλήθος των αντενδείξεων που καταγράφονται στις ΠΧΠ των κρατών μελών και διασαφήνισε τα εξής:

- οι αντενδείξεις ήταν ορισμένες φορές μάλλον *σχετικές* παρά *απόλυτες*. Σε ορισμένες ΠΧΠ οι σχετικές αντενδείξεις παρουσιάζονταν στην παράγραφο 4.4 (Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις) αντί στην παράγραφο 4.3,
- η έλλειψη δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών αποτελούσε τη μοναδική αιτιολογία για την παράθεση ορισμένων αντενδείξεων,
- παθήσεις για τις οποίες το Vascace Plus δεν αποτελεί τη συνιστώμενη θεραπεία (π.χ. υπεραλδοστερονισμός) αναφέρονται ως «αντενδείξεις» και όχι ως συγκεκριμένες βλάβες.

Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τη σύσταση της ομάδας εργασίας της CHMP για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης αντενδείκνυνται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αλλά όχι κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης ή κατά τη γαλουχία. Η CHMP συμφώνησε με την αλλαγή της διατύπωσης «*Εγκυμοσύνη και γαλουχία* (βλ. παράγραφο 4.6)» στη συγκεκριμένη παράγραφο σε «*Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)».

Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μεταξύ των κρατών μελών παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τον αναλυτικό χαρακτήρα των πληροφοριών της παραγράφου για τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Σε ορισμένα κράτη μέλη συμπεριλήφθηκαν στις προειδοποιήσεις πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο υπότασης, τη νεφραγγειακή υπέρταση/στένωση νεφρικής αρτηρίας, τη μεταμόσχευση νεφρού, τη χρήση σε συνοδό καρδιακή ανεπάρκεια, την αναιμία, τον βήχα, τις εθνοτικές ομάδες, τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και τη φαρμακοδιέγερση.

Στις περιπτώσεις όπου οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις αφορούσαν τη σιλαζαπρίλη, ο ΚΑΚ πρότεινε ένα κείμενο παρόμοιο με εκείνο που χρησιμοποιείται για το πρόσφατα εναρμονισμένο Vascace.

Ο ΚΑΚ, προκειμένου να υποστηρίξει την προτεινόμενη παράγραφο 4.4, παρουσίασε αξιολογήσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναστολέων ACE και των θειαζιδικών διουρητικών από τη διαθέσιμη επιστημονική βιβλιογραφία:

- Aronson JK (εκδότης). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006*.
- Sweetman SC (εκδότης), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (προσπέλαση δικτυακού τόπου: Σεπτέμβριος-Νοέμβριος 2009)

Σε ορισμένες ΠΧΠ, στην ενότητα «υπόταση» συμπεριλαμβάνονταν προειδοποιήσεις σχετικά με τη χρήση αναισθητικών. Ο ΚΑΚ πρότεινε να περιληφθεί ξεχωριστή προειδοποίηση για το συγκεκριμένο ζήτημα στην παράγραφο 4.4.

Νεφρική ανεπάρκεια

Ο ΚΑΚ πρότεινε να συμπεριληφθεί προειδοποίηση σχετικά με την υπόταση και τη νεφρική ανεπάρκεια που προκαλείται από τη θεραπεία συνδυασμού σιλαζαπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας.

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να εναρμονίσει την ΠΧΠ του Vascace Plus με την εγκεκριμένη ΠΧΠ του Vascace και ενέκρινε την εναρμονισμένη διατύπωση της εν λόγω υποπαραγράφου.

Αγγειοοίδημα

Ο ΚΑΚ πρότεινε μια πιο συνοπτική περιγραφή των συμπτωμάτων/ενδείξεων του αγγειοοιδήματος από την περιγραφή σε ορισμένες υφιστάμενες ΠΧΠ, καθώς και τη χρήση του όρου «οξύ οροφαρυγγικό οίδημα και απόφραξη αεραγωγών» (σύμφωνα με την αξιολόγηση του Meyler). Το προτεινόμενο κείμενο περιελάμβανε μια γενική δήλωση σχετικά με την επείγουσα θεραπεία του αγγειοοιδήματος. Δεν συμπεριλήφθηκαν ειδικές συμβουλές θεραπείας, καθότι τα πρωτόκολλα θεραπειών ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ των κρατών.

Αναφυλαξία

Ορισμένες ΠΧΠ περιελάμβαναν λεπτομερή περιγραφή των συμπτωμάτων αναφυλαξίας. Το κείμενο για την αναφυλαξία που προτάθηκε από τον ΚΑΚ και εγκρίθηκε από την CHMP ήταν σύμφωνο με το ισχύον βασικό δελτίο δεδομένων για το Vascace Plus και με τις αξιολογήσεις των αναστολέων ACE από τους Meyler και Martindale.

Ηπατικές διαταραχές

Το προτεινόμενο κείμενο για τις ηπατικές διαταραχές συγκέντρωνε όλες τις πληροφορίες που παρέχονταν στα βασικά δελτία δεδομένων και στις κατά τύπους ΠΧΠ για το Vascace Plus, ενώ ήταν σύμφωνο με τη διατύπωση που χρησιμοποιείται στις αξιολογήσεις των Meyler και Martindale. Το σχόλιο σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο υπότασης σε κίρρωτικούς ασθενείς, το οποίο ήδη περιλαμβανόταν σε ορισμένες ΠΧΠ, βασιζόταν στην αξιολόγηση του Meyler. Το κείμενο που πρότεινε ο ΚΑΚ περιελάμβανε επίσης ένα επιπρόσθετο σχόλιο σχετικά με τη χρήση των αναστολέων ACE σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη, όπως προτάθηκε από την CHMP για την εναρμονισμένη ΠΧΠ του Vascace στην ΕΕ.

Ηλεκτρολύτες ορού

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της υποκαλιαιμίας, της υπονατριάιμιας και της αφυδάτωσης, συνδέονται κυρίως με τις θειαζίδες, ενώ οι αναστολείς ACE μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία. Το κείμενο που προτάθηκε από τον ΚΑΚ βασίστηκε στις αξιολογήσεις του Meyler

σχετικά με τους αναστολείς ACE και τα θειαζιδικά διουρητικά και είναι σύμφωνο με το βασικό δελτίο δεδομένων και με την πλειονότητα των υφιστάμενων ΠΧΠ για το Vascace Plus.

Σε ορισμένες ΠΧΠ συνιστάται η αποκατάσταση των διαταραχών υγρών και ηλεκτρολυτών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, ο ΚΑΚ δεν πρότεινε να συμπεριληφθεί ανάλογη προειδοποίηση, καθότι έκρινε ότι αυτή συνάγεται από την προειδοποίηση σχετικά με την ανάγκη συστηματικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών στους ασθενείς, η οποία περιλαμβάνεται στην προτεινόμενη ΠΧΠ. Η CHMP συμφώνησε με αυτήν την προσέγγιση.

Ουρική αρθρίτιδα

Η ουρική αρθρίτιδα καταγράφηκε ως αντένδειξη σε ορισμένες ΠΧΠ για το Vascace Plus και συμπεριλήφθηκε υπό την παράγραφο 4.4 στην πλειονότητα των υπόλοιπων ΠΧΠ και στο βασικό δελτίο δεδομένων. Ο ΚΑΚ πρότεινε να συμπεριληφθεί προειδοποίηση σχετικά με την ουρική αρθρίτιδα στην παράγραφο 4.4.

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι θειαζίδες μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα ουρικού οξέος (Meyler, Martindale). Ωστόσο, από την επισκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg/ημέρα) συνδέεται με ελάχιστη μόνο αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό και σε βαθμό που δεν είναι, ενδεχομένως, κλινικά σημαντικός. Επιπλέον, η προσθήκη ενός αναστολέα ACE ενδέχεται να μειώσει περαιτέρω την επίδραση αυτή. Έχοντας υπόψη τα ανωτέρω, ο ΚΑΚ πρότεινε να συμπεριληφθεί προειδοποίηση σε σχέση με τη χρήση των θειαζιδών σε ασθενείς με ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, χωρίς όμως να συμπεριληφθεί η ουρική αρθρίτιδα στις αντενδείξεις.

Πορφυρία

Το υφιστάμενο βασικό δελτίο δεδομένων και ορισμένες ΠΧΠ περιελάμβαναν προειδοποίηση σχετικά με τη χρήση των θειαζιδών σε ασθενείς με πορφυρία, βάσει μιας προειδοποίησης στην αξιολόγηση του Martindale. Η προειδοποίηση ενδέχεται να βασίζεται σε ανησυχίες για διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με σουλφοναμιδικά αντιβιοτικά τα οποία είναι γνωστό ότι επιδεινώνουν την πορφυρία. Ωστόσο, η υδροχλωροθειαζιδη κατατάσσεται επί του παρόντος από διάφορες αρχές [π.χ. την European Porphyrria Initiative (Ευρωπαϊκή πρωτοβουλία για την πορφυρία - <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>), την Drug Data-base for Acute Porphyrria (Βάση δεδομένων φαρμάκων κατά της οξείας πορφυρίας - <http://www.drugs-porphyrria.com>)] μεταξύ των «ασφαλών» ή «εν δυνάμει ασφαλών» ουσιών. Υπό αυτό το πρίσμα, ο ΚΑΚ πρότεινε την τροποποίηση της διατύπωσης ως εξής: «*To Vascace Plus πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από πορφυρία*».

Λιπιδική εικόνα

Ορισμένες ΠΧΠ του Vascace Plus περιελάμβαναν μια προειδοποίηση σχετικά με την επίδραση της θειαζίδης στη λιπιδική εικόνα.

Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ να περιληφθεί η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια των θειαζιδών στην παράγραφο 4.8, όχι όμως στην παράγραφο 4.4.

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ στο μεγαλύτερο μέρος της με εξαίρεση την εγκυμοσύνη. Ο ΚΑΚ συμφώνησε με το σχόλιο της CHMP και η διατύπωση που συνέστησε η PhVWP χρησιμοποιήθηκε ως εναρμονισμένο κείμενο.

Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πολλά ήταν τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρθηκαν ως αλληλεπιδρώντα με το Vascace Plus σε μία ή περισσότερες κατά τόπους ΠΧΠ. Ο αριθμός προϊόντων για το Vascace Plus είναι σημαντικά υψηλότερος από τα προϊόντα που αλληλεπιδρούν με τη μονοθεραπεία σιλαζαπρίλης, διότι είχαν προστεθεί πολλά μόρια σε περιπτώσεις που υπήρχε υπόνοια αλληλεπίδρασης με την υδροχλωροθειαζιδη.

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να εναρμονίσει την παράγραφο αυτή με την εναρμονισμένη ΠΧΠ του Vascace σε ό,τι αφορά το συστατικό του αναστολέα ACE. Σε ό,τι αφορά την υδροχλωροθειαζιδη, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να συμπεριλάβει τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με τη διγοξίνη και να συμπληρώσει τον κατάλογο με παράγοντες όπως είναι τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, τα άλατα

ασβεστίου και η βιταμίνη D, οι αντιχολινεργικοί παράγοντες, η αμαντιδίνη, τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα και οι κυκλοσπορίνες.

Κατόπιν αιτήματος της CHMP, η ΠΧΠ τροποποιήθηκε από τον ΚΑΚ. Ο κατάλογος των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη σιλαζαπρίλη ή με την υδροχλωροθειαζίδη επικαιροποιήθηκε. Οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις και την έκβασή τους εγκρίθηκαν από την CHMP.

Παράγραφος 4.6 Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Στην αρχικά προτεινόμενη από τον ΚΑΚ ΠΧΠ και στο βασικό δελτίο προϊόντων περιλαμβάνονταν ορισμένες επιπρόσθετες πληροφορίες για τη χρήση των αναστολέων ACE στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ως αντένδειξη σχετικά με τους αναστολείς ACE. Η πρόταση αυτή βασίστηκε στα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής μελέτης, η οποία κατέδειξε ότι η έκθεση σε αναστολείς ACE κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών διαμαρτιών, συμπεριλαμβανομένων των δυσπλασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος και των νεφρών.

Η CHMP δεν συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ. Κατόπιν επανεξέτασης και συζήτησης σχετικά με το τερατογενετικό δυναμικό των αναστολέων ACE, η ομάδα εργασίας της CHMP για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντένδειξη σχετικά με τους αναστολείς ACE κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν τεκμηριώνεται δεδομένων των περιορισμένων στοιχείων για τον κίνδυνο τερατογένεσης.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντένδειξη κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης πρέπει να διαγραφεί από τις πληροφορίες προϊόντος του Vascace Plus και ότι οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να συμπεριλάβουν τη διατύπωση που εισηγήθηκε η PhVWP τόσο για την εγκυμοσύνη όσο και για τη γαλουχία.

Το αρχικό προτεινόμενο κείμενο για το συστατικό της υδροχλωροθειαζίδης του Vascace Plus ήταν ήδη εναρμονισμένο με τη διατύπωση της PhVWP. Ως εκ τούτου, δεν τροποποιήθηκε.

Το αναθεωρημένο προτεινόμενο κείμενο σχετικά με τον θηλασμό εναρμονίστηκε με το κείμενο που εγκρίθηκε για την ΠΧΠ του Vascace, με ελάχιστονες αλλαγές προκειμένου να αντιστοιχεί στον συνδυασμό σιλαζαπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης. Η CHMP ενέκρινε το εναρμονισμένο κείμενο.

Παράγραφος 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το προτεινόμενο κείμενο ήταν σύμφωνο με τη διατύπωση που χρησιμοποιείται στις υφιστάμενες κατά τόπους ΠΧΠ για το Vascace Plus και πανομοιότυπο με αυτό που προτάθηκε για την αναθεωρημένη έκδοση της εναρμονισμένης ΠΧΠ για το Vascace στην ΕΕ.

Η CHMP, έχοντας υπόψη ότι βάσει της φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου υπάρχει σοβαρό ενδεχόμενο επίδρασης στην ικανότητα οδήγησης, ενέκρινε το ακόλουθο κείμενο: *«Κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά τη θεραπεία με Vascace Plus ενδέχεται να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη και κόπωση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)».*

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η προτεινόμενη περίληψη της εικόνας ασφάλειας επικαιροποιήθηκε από τον ΚΑΚ, λαμβανομένων υπόψη των πιο πρόσφατων κατευθυντήριων γραμμών και του ορισμού της «συχνότητας» όπως χρησιμοποιείται στις μελέτες ως στοιχείο τεκμηρίωσης.

Για τη συγκεκριμένη παράγραφο ο ΚΑΚ χρησιμοποιήσε ως βάση τις δημοσιευμένες μετααναλύσεις μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού.

Οι εκτιμήσεις συχνότητας βασίστηκαν στην αναλογία ασθενών που ανέφεραν τις επιμέρους ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών του Vascace Plus. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφονται στην ΠΧΠ και που δεν αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές, η σχετική κατηγορία συχνότητας προσδιορίστηκε βάσει της προσέγγισης της «μεθόδου των 3» που συνιστάται στην κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ.

Η ανεπιθύμητη ενέργεια «κεφαλαλγία» είχε συμπεριληφθεί, κατόπιν αιτήματος της CHMP, στον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στη σιλαζαπρίλη, στην κατηγορία «συχνές».

Στην υποπαράγραφο γ) *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών* συμπεριλήφθηκε επεξηγηματικό σημείωμα ως εξής: «*Η κεφαλαλγία αναφέρεται συχνά μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών, παρότι η συχνότητα εμφάνισής της είναι υψηλότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο από ό,τι σε ασθενείς που λαμβάνουν σιλαζαπρίλη + υδροχλωροθειαζίδη*».

Επιπροσθέτως, οι ονομασίες και η σειρά των κατηγοριών οργανικών συστημάτων εναρμονίστηκαν για τη σιλαζαπρίλη και την υδροχλωροθειαζίδη σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά *MedDRA*.

Η ανεπιθύμητη ενέργεια «*σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο*» παρατίθεται πλέον ως διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος σε αμφότερες τις υποπαράγραφους του πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ανεπιθύμητες ενέργειες αποδιδόμενες στη σιλαζαπρίλη και ανεπιθύμητες ενέργειες αποδιδόμενες στην υδροχλωροθειαζίδη).

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ μετά την εναρμόνιση των κατηγοριών συχνότητας της ΠΧΠ του Vascace Plus με τις κατηγορίες της ΠΧΠ του Vascace. Κατόπιν αιτήματος, η ανεπιθύμητη ενέργεια «*αρρυθμία*», που ήδη περιλαμβάνεται στον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στη σιλαζαπρίλη, έχει προστεθεί και στον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στην υδροχλωροθειαζίδη.

Παράγραφος 4.9 Υπερδοσολογία

Ο ΚΑΚ πρότεινε επαρκώς περιληπτικές οδηγίες για τη θεραπεία υπερδοσολογίας κατά τη λήψη του συνδυασμού σιλαζαπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης, καθότι η παράθεση υπερβολικά αναλυτικών πληροφοριών ενδεχομένως δεν θα αντικατόπτριζε την κατάσταση των μεμονωμένων περιστατικών υπερδοσολογίας.

Η CHMP αναγνώρισε ότι η ενότητα της παραγράφου που αφορά τη σιλαζαπρίλη είχε εναρμονιστεί με την εγκεκριμένη ΠΧΠ του Vascace. Οι πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία υδροχλωροθειαζίδης συνάδουν με άλλες εγκεκριμένες ΠΧΠ για θεραπείες συνδυασμού αναστολέων ACE και υδροχλωροθειαζίδης (ραμιπρίλη/υδροχλωροθειαζίδη). Η CHMP ενέκρινε την παράγραφο αυτή.

Παράγραφος 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το κείμενο που προτάθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της εναρμονισμένης ετικέτας συσκευασίας ήταν πανομοιότυπο με τη διατύπωση στο βασικό δελτίο δεδομένων. Παρουσίαζε με συνοπτικό τρόπο ορισμένα σημαντικά στοιχεία για τα δύο αυτά μόρια. Από την επανεξέταση των πρόσφατων δημοσιεύσεων σχετικά με το θέμα αυτό δεν προέκυψαν νέες πληροφορίες για τη σιλαζαπρίλη οι οποίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τους ιατρούς που χορηγούν στους ασθενείς τους το Vascace Plus και πρέπει να περιληφθούν στο συγκεκριμένο κείμενο. Η διατύπωση της παραγράφου «*Κλινικές μελέτες/Μελέτες αποτελεσματικότητας*» τροποποιήθηκε ελαφρώς για λόγους σαφήνειας.

Η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη διατύπωση για τη συγκεκριμένη παράγραφο.

Παράγραφος 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πέραν των πρόσθετων πληροφοριών που παρέχονται σχετικά με την κατανομή της σιλαζαπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης, το κείμενο που προτάθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της εναρμονισμένης ετικέτας συσκευασίας ήταν πανομοιότυπο με τη διατύπωση στο βασικό δελτίο δεδομένων του ΚΑΚ. Παρουσίαζε με συνοπτικό τρόπο ορισμένα σημαντικά στοιχεία για τα δύο αυτά μόρια. Από την επανεξέταση των πρόσφατων δημοσιεύσεων σχετικά με το θέμα αυτό δεν προέκυψαν νέες πληροφορίες για τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σιλαζαπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης οι οποίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τους ιατρούς που χορηγούν στους ασθενείς τους το Vascace Plus και οι οποίες πρέπει να περιληφθούν στο συγκεκριμένο κείμενο.

Στην παράγραφο 5.2 προστέθηκαν πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης σε ειδικούς πληθυσμούς.

Η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη διατύπωση.

Παράγραφος 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η διατύπωση που προτάθηκε από τον ΚΑΚ ενσωμάτωσε όλες τις πληροφορίες που περιέχονται στις εκάστοτε ΠΧΠ στα διάφορα κράτη. Αντανακλούσε τις σχετικές πληροφορίες για τα μη κλινικά δεδομένα ασφαλείας της σιλαζαπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη διατύπωση.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Vascece Plus και τις λοιπές εμπορικές του ονομασίες (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.