

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Vasce Plus ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Vasce Plus yra cilazaprilo (angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriaus) ir hidrochlorotiazido (tiazidų grupės diuretiko) derinys. Vasce Plus gydomi hipertenzija sergantys pacientai, kurių gydymas kuria nors viena iš šių sudedamųjų dalių yra nepakankamai veiksmingas.

Dėl valstybių narių priimtų skirtingų nacionalinių sprendimų dėl preparato rinkodaros teisės suteikimo Vasce Plus buvo ištrauktas iš preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą. CHMP apsvairstė kelias nesuderintas preparato informacinių dokumentų sritis.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė tokią suderintą teksto formuluotę: „*Vasce Plus skiriamas gydant hipertenzija sergančius pacientus, kuriems nepakanka vieno cilazaprilo ar hidrochlorotiazido kraujo spaudimui kontroliuoti ir kurių būklė stabilizavosi vartojant tokiomis pat dalimis skiriamas pavienes sudedamąsias dalis.*“

Tokia pat Vasce Plus terapinių indikacijų formuluotė buvo vartojama daugelyje ES šalių.

Diuretikai, kaip antai hidrochlorotiazidas, didina AKF inhibitoriaus veiksmingumą stimuliuodamas renino–angiotenzino sistemą ir darydamas hipertenziją labiau priklausomą nuo renino. Siekdamas pagrįsti siūlomą indikaciją, rinkodaros teisės turėtojas pateikė 4 bendrovės „Roche“ finansuotus placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 084 hipertenzija sergantys pacientai. 1 027 iš šių lengvos formos arba vidutinio sunkumo hipertenzija sergančių pacientų (diastolinis kraujo spaudimas sėdint – 95–115 mm Hg) buvo gydomi cilazaprilo ir hidrochlorotiazido deriniu, 453 pacientai buvo gydomi vienu cilazaprilo, 366 pacientai – vienu hidrochlorotiazidu, o 238 pacientams buvo skiriamas placebo. Daugiau kaip 600 pacientų cilazaprilo ir hidrochlorotiazido derinį vartojo ne mažiau kaip 6 mėn., o maždaug 200 iš šių pacientų cilazaprilo ir hidrochlorotiazido deriniu buvo gydomi ne mažiau kaip vienerius metus.

Be šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, šio derinio veiksmingumas taip pat buvo vertinamas gydant 1 297 pacientus, kurie dalyvavo kartu su pirmine cilazaprilo monoterapijos naujo vaisto paraiška pateiktuose tyrimuose; šie pacientai buvo gydomi cilazaprilo ir papildomu preparatu hidrochlorotiazidu.

Vertinant šio derinio poveikį siekiant sumažinti kraujo spaudimą, šių tyrimų rezultatai parodė, kad gydymą cilazaprilo papildžius hidrochlorotiazidu, pacientų diastolinis kraujo spaudimas sėdint (DKSS) sumažėja dar labiau.

Atlikus vieną tyrimą (protokolas Nr. N2960C), nustatyta, kad prieš gydymą cilazaprilo papildant hidrochlorotiazidu, pacientų DKSS sumažėjo iš viso 4,3 mm Hg, o papildžius hidrochlorotiazidu – 11,1 mm Hg.

Taip pat buvo atliktas ilgalaikis, atsitiktinės atrankos, koduotas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo vyresnio amžiaus pacientai, sergantys lengvos formos arba vidutinio sunkumo hipertenzija. Šiame tyrime dalyvavo 214 pacientų (nuo 64 iki 81 metų). 108 iš jų iš pradžių buvo gydomi cilazaprilo, o kiti 106 – hidrochlorotiazidu. 68 pacientų, kuriems taikyta cilazaprilo monoterapija, ir 70 pacientų, kuriems buvo paskirtas hidrochlorotiazidas, gydymas buvo veiksmingas. 76 pacientams, kurių gydymas buvo neveiksmingas, paskirta kombinuota terapija. Antihipertenzinis cilazaprilo ir hidrochlorotiazido derinio poveikis šioje kombinuotos terapijos grupėje išliko visą šio ilgalaikio tyrimo laiką ir pagal stiprumą jis buvo panašus į derinio poveikį po pirmųjų šios terapijos savaičių, be jokių tolerancijos šiai terapijai atsiradimo požymių. Šio derinio antihipertenziniam poveikiui pasiekus aukščiausią tašką (t. y. 15 mm Hg), hipotenzijos reiškiniai nepadaugėjo (priešingu atveju, tai sukeltų rūpesčių vyresnio amžiaus pacientams).

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pateikė šių autorių leidiniuose paskelbtus tyrimus, kuriuose buvo vertinamas cilazaprilo ir hidrochlorotiazido derinys: Porody *et al* (1995; 1994), Martina *et al* (1994), Yodfat *et al.* (1994) ir Sanchez (1989).

CHMP atkreipė dėmesį, kad laisvo tokiomis pat dozėmis vartojamų dviejų veikliųjų medžiagų derinio pakeitimas kitu yra priimtina indikacija, pagrįsta ilgalaikė gretutinio vartojimo patirtimi. Be to, gydymą cilazaprilu galima papildyti kitu preparatu, kadangi hidrochlorotiazido dozė yra nedidelė ir tinkama kaip pradinė dozė, taikant kombinuotą terapiją pacientams, kurių gydymas AKF inhibitoriumi buvo neveiksmingas; duomenų apie jos veiksmingumą ir saugumą pacientams, kurių gydymas cilazaprilo monoterapija buvo neveiksmingas, taip pat yra. CHMP taip pat nusprendė, kad gydymo hidrochlorotiazidu ir pacientų, kurių gydymas hidrochlorotiazidu buvo neveiksmingas, gydymo negalima papildyti kitu preparatu, nes fiksuotą derinį sudaro didžiausia cilazaprilo dozė, o dozė reikia titruoti didinant pavienių sudedamųjų dalių dozes.

Atsižvelgdamas į šiuos svarstymus, CHMP patvirtino tokią suderintą indikacijos formulotę: „*Vascace Plus skiriamas gydant hipertenziją sergančius pacientus, kuriems nepakanka vieno cilazaprilo kraujo spaudimui kontroliuoti.*“

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Atlikus kelis klinikinius tyrimus nustatyta, kad lengvos formos ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams, kurių kraujo spaudimo nepavyksta sunormalizuoti vienu cilazaprilu, vartojant 5 mg cilazaprilo ir 12,5 mg hidrochlorotiazido dozes, kraujo spaudimas sumažėja labiau, nei vartojant kurį nors vieną iš šių sudedamųjų dalių.

Siekdamas pagrįsti siūlomą dozavimą (5 mg cilazaprilo ir 12,5 mg hidrochlorotiazido), rinkodaros teisės turėtojas pateikė kelių placebo kontroliuojamų atsitiktinės atrankos tyrimų duomenis. Šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vienai iš kelių gydymo grupių, kuriose buvo skiriamos skirtingos po vieną arba kartu vartojamos cilazaprilo (0,5 mg, 1,0 mg arba 2,5 mg) ir hidrochlorotiazido (6,25 mg, 12,5 mg arba 25 mg) dozės. Mažiausia dozė, kuri sukėlė reikšmingą poveikį kraujo spaudimui, buvo 2,5/6,25 mg.

Rekomendacija dėl preparato vartojimo vieną kartą per parą grindžiama tuo, kad kartu su cilazaprilu vartojama akivaizdžiai už terapinę dozę mažesnė hidrochlorotiazido dozė lemia antihipertenzinio poveikio sustiprėjimą.

Pradinę dozę padidinus du kartus (5,0 mg cilazaprilo ir 12,5 mg hidrochlorotiazido) gydymo veiksmingumas dar labiau padidėjo.

Pavienių tyrimų analizė atskleidė, kad beveik visos cilazaprilo dozės, skiriamos su 25 mg hidrochlorotiazido, turi panašų poveikį žemiausią lygį pasiekusiam (angl. *trough*) kraujo spaudimui. Remiantis šiais duomenimis, 5 mg cilazaprilo ir 12,5 mg hidrochlorotiazido derinys, vartojamas vieną kartą per parą, yra racionalus klinikinis pasirinkimas pacientams, kurių kraujo spaudimo nepavyksta sunormalizuoti taikant cilazaprilo monoterapiją.

CHMP patvirtino šią suderintą dozavimo formulotę: „*Vascace Plus vartojamas po vieną tabletę (5 mg cilazaprilo ir 12,5 mg hidrochlorotiazido) vieną kartą per parą.*“

Inkstų veiklos sutrikimų turintys pacientai

Daugelio šalių preparato charakteristikų santraukoje šiame skyriuje pateikiama Pagrindinėje specifikacijoje (angl. *Core Data Sheet*) vartojama formulotė apie inkstų veiklos sutrikimų turinčius pacientus. CHMP pritarė šiai formulotei: „*Kai pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas, reikia gretutinės diuretikų terapijos, kartu su cilazaprilu jiems geriau skirti kilpinį, o ne tiazidų grupės diuretiką. Todėl pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas, vartoti Vascace Plus nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių).*“

Kepenų ciroze sergantys pacientai

Rekomendacijos dėl preparato dozavimo ciroze sergantiems ar kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams gerokai skyrėsi įvairių valstybių narių santraukose. Kelių šalių santraukose 4.2 skyriuje visai nebuvo informacijos apie šią pacientų grupę. Kitų šalių santraukose buvo pateiktas šiek tiek kitoks teiginys, susijęs be kita ko ir su kepenų veiklos sutrikimu, arba pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi, buvo įtraukti į kontraindikacijas.

Patofiziologinis kepenų veiklos sutrikimo, širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos ir arterinės hipertenzijos ryšys yra sudėtingas. Gydymas sunkus ir palyginti retai taikomas, kadangi paprastai ciroze sergančių pacientų kraujo spaudimas yra sumažėjęs. Kombinuotos terapijos antihipertenziniais vaistais retai prireikia. Dėl gydomųjų cilazaprilo savybių gydymą reikėtų taikyti labai apdairiai; formuluotė taip pat papildyta kryžmine nuoroda į 4.4 skyrių.

CHMP pritarė tokiai formuluotei: „*Jeigu kepenų ciroze sergantiems pacientams reikia gydymo cilazaprilu ir hidrochlorotiazidu, reikėtų atsargiai titruoti pavienes sudedamąsias dalis, kadangi įprastomis AKF inhibitorių dozėmis gydomiems kepenų ciroze sergantiems pacientams gali pasireikšti reikšminga hipotenzija (žr. 4.4 skyrių)*“.

Vyresnio amžiaus pacientai

Kelių šalių preparato charakteristikų santraukose vartota tokia pat arba šiek tiek skirtinga formuluotė. Kadangi pradėti gydymą fiksuotu deriniu nenumatyta, CHMP patvirtino tokią formuluotę: „*Atliekant klinikinius tyrimus, kartu vartojamų cilazaprilo ir hidrochlorotiazido veiksmingumas gydant vyresnio amžiaus ir jaunesnius hipertenzija sergančius pacientus buvo panašus, nors iš farmakokinetinių duomenų matyti, kad abiejų sudedamųjų dalių pašalinimas iš vyresnio amžiaus pacientų organizmo buvo silpnesnis (žr. 5.2 skyrių)*“.

Vaikai

CHMP pritarė, kad vartoti Vascace Plus vaikams nerekomenduojama.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Rinkodaros teisės turėtojas pripažino valstybių narių preparato charakteristikų santraukose nurodytas kontraindikacijas ir paaiškino, kad:

- tam tikrais atvejais kontraindikacijos buvo *santykinės*, o ne *absoliučios*. Kai kuriose preparato charakteristikų santraukose santykinės kontraindikacijos aptartos 4.4 (Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės), o ne 4.3 skyriuje.;
- duomenų, susijusių su preparato saugumu gydant tam tikras pacientų grupes, stoka buvo vienintelė priežastis kai kurioms kontraindikacijoms pagrįsti;
- ligos, kuriomis sergant gydymas Vascace Plus nerekomenduojamas (pvz., hiperaldosteronizmas), įtrauktos į kontraindikacijas, užuot nurodžius, kad tai gali sukelti tam tikros žalos.

Be to, pagal Farmakologinio budrumo darbo grupės (PhVWP) rekomendaciją angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitorių negalima vartoti antrą ir trečią nėštumo trimestrus, o pirmą nėštumo trimestrą arba žindymo laikotarpiu, šiuos vaistus vartoti galima. CHMP sutiko šiame skyriuje pateikiamą tekstą „*Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių)*“ pakeisti šia formuluote „*Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)*“.

4.4 skyrius. Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Valstybių narių preparato charakteristikų santraukose nurodyti specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės skyrėsi savo išsamumu.

Kai kurių valstybių narių santraukose pateikiami išpėjimai papildyti informacija, susijusia su hipotenzijos, renovaskulinės hipertenzijos ir (arba) inkstų arterijos stenozės rizika, inkstų persodinimu, vartojimu sergant gretutiniu širdies nepakankamumu, anemija, kosuliu, etninėmis grupėmis, pirminiu aldosteronizmu ir dopingu.

Dėl išpėjimų ir atsargumo priemonių, susijusių su cilazaprilu – rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė tekstą, panašų į neseniai suderintose preparato Vascace preparato charakteristikų santraukose pateikiamą tekstą:

Siekdamas pagrįsti pasiūlymą dėl 4.4 skyriaus, rinkodaros teisės turėtojas pateikė AKF inhibitorių ir tiazidų grupės diuretikų sukeltamų nepageidaujamų reiškinių apžvalgą, remdamasis šia turima mokslinė literatūra:

- Aronson JK (ed.). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006*.
- Sweetman SC (ed.), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (prisijungta 2009 m. rugsėjo–lapkričio mėn.)

Kai kuriose preparato charakteristikų santraukose poskyryje su antrašte „Hipotenzija“ buvo nurodyti įspėjimai dėl anestetikų vartojimo. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė į 4.4 skyrių įtraukti atskirą įspėjimą šiuo klausimu.

Sutrikusi inkstų veikla

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė į tekstą įtraukti įspėjimą dėl pacientams, kuriems nustatyta inkstų arterijos stenozė, taikomos kombinuotos terapijos cilazaprilu ir hidrochlorotiazidu sukeltos hipotenzijos ir inkstų veiklos sutrikimo.

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo suderinti Vascace Plus preparato charakteristikų santrauką su patvirtinta Vascace preparato charakteristikų santrauka ir patvirtino suderintą šios pastraipos formuluotę.

Angioedema

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė glausčiau nei kai kuriose dabartinėse preparato charakteristikų santraukose aprašyti angioedemos simptomus ir (arba) požymius ir vartoti terminą "ūminė orofaringinė edema ir kvėpavimo takų obstrukcija“ (kaip *Meyler's Side Effects of Drugs* apžvalgoje). Į siūlomą tekstą įtrauktas bendro pobūdžio teiginys dėl skubaus angioedemos gydymo. Konkrečių patarimų dėl gydymo į tekstą neįtraukta, kadangi šalių patvirtinti gydymo protokolai gali skirtis.

Anafilaksija

Kai kuriose preparato charakteristikų santraukose buvo pateiktas išsamus anafilaksijos simptomų aprašymas. Rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytas ir CHMP patvirtintas su anafilaksija susijęs tekstas buvo suderintas, atsižvelgiant į dabartinę Vascace Plus Pagrindinę specifikaciją bei *Meyler* ir *Martindale* AKF inhibitorių apžvalgas.

Kepenų veiklos sutrikimai

Į siūlomą tekstą, susijusį su kepenų veiklos sutrikimais, įtraukta visa informacija, kuri buvo pateikta Vascace Plus Pagrindinėje specifikacijoje ir vietos lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose; šis tekstas suderintas su *Meyler* ir *Martindale* apžvalgose pateikta formuluote. Pastaba dėl didesnės hipotenzijos rizikos ciroze sergantiems pacientams, kuri jau buvo įtraukta į kai kurias preparato charakteristikų santraukas, pagrįsta *Meyler* apžvalga. Atsižvelgiant į CHMP siūlymą dėl ES mastu suderintos Vascace Plus preparato charakteristikų santraukos, į rinkodaros teisės turėtojo siūlomą tekstą taip pat įtraukta papildoma pastaba dėl AKF inhibitorių vartojimo pacientams, sergantiems ciroze ir ascitu.

Kraujo serumo elektrolitai

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, įskaitant hipokalemiją, hiponatremiją ir dehidrataciją, daugiausia siejami su tiazidais, o AKF inhibitoriai gali sukelti hiperkalemiją. Rinkodaros teisės turėtojo siūlomas tekstas buvo pagrįstas *Meyler* AKF inhibitorių ir tiazidų grupės diuretikų apžvalgomis ir suderintas, atsižvelgiant į Vascace Plus Pagrindinę specifikaciją ir daugumą dabartinių preparato charakteristikų santraukų.

Kai kuriose preparato charakteristikų santraukose skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimus rekomenduojama koreguoti prieš pradėdant gydymą. Tačiau rinkodaros teisės turėtojos nepasiūlė įtraukti tokio įspėjimo į tekstą, nes, jo nuomone, tokia pat mintis išreikšta į siūlomą preparatų charakteristikų santrauką jau įtrauktu įspėjimu, kad pacientų inkstų veiklą ir elektrolitų pusiausvyrą reikia nuolat stebėti. CHMP pritarė šiai nuomonei.

Podagra

Kai kuriose Vascace Plus preparato charakteristikų santraukose podagra buvo įtraukta į kontraindikacijų sąrašą, o daugumoje kitų santraukų ir Pagrindinėje specifikacijoje – į 4.4 skyrių. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė įspėjimą dėl podagros įtraukti į 4.4 skyrių.

Gerai žinoma, kad vartojant tiazidus gali padidėti šlapimo rūgšties koncentracija kraujo serume (*Meyler; Martindale*). Tačiau literatūros apžvalga leidžia manyti, kad nedidelė (pvz., 12,5 mg per parą) hidrochlorotiazido dozė siejama tik su minimaliu šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimu, kuris klinikiniu požiūriu gali būti nesvarbus. Be to, kartu vartojamas AKF inhibitorius gali dar labiau susilpninti šį poveikį. Atsižvelgdamas į tai, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė į tekstą įtraukti išpėjimą dėl tiazidų vartojimo pacientams, kurie sirgo arba serga podagra, užuot priskyvus šią ligą prie kontraindikacijų.

Porfirija

Dabartinėje Pagrindinėje specifikacijoje ir kai kuriose preparato charakteristikų santraukose, remiantis *Martindale* apžvalga, buvo nurodytas išpėjimas dėl tiazidų vartojimo pacientams, sergantiems porfirija. Šis išpėjimas gali būti pagrįstas abejonėmis dėl kryžminių reakcijų su sulfonamidų grupės antibiotikais, kurie gali pasunkinti porfirijos būklę. Tačiau kelios institucijos (pvz., Europos porfirijos iniciatyva (angl. *European Porphyria Initiative*), <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; Vaistų nuo ūminės porfirijos duomenų bazėje, <http://www.drugs-porphyrria.com>) hidrochlorotiazidas šiuo metu priskiriamas prie „saugių“ arba „tikriausiai saugių“ preparatų. Atsižvelgdamas į tai, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė taip pakoreguoti formuluotę: „*Porfirija sergantys pacientai turėtų atsargiai vartoti Vascace Plus*“.

Lipidų profilis

Kai kuriose Vascace Plus preparato charakteristikų santraukose buvo nurodytas išpėjimas dėl tiazidų poveikio lipidų profiliui. CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui šį tiazidų sukeliama nepageidaujama poveikį įtraukti ne į 4.4, o į 4.8 skyrių.

CHMP pritarė didžiajai daliai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymo, išskyrus informaciją apie neštumą. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko su CHMP pastaba, ir suderintame tekste buvo pavartota PhVWP rekomenduota formuluotė.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Viename arba keliose vietose lygmeniu patvirtintose Vascace Plus preparato charakteristikų santraukose buvo išvardyta daug vaistinių preparatų. Su Vascace Plus sąveikaujančių preparatų skaičius yra gerokai didesnis, nei sąveikaujančių su vienu cilazaprilu, kadangi tais atvejais, kai buvo įtariama galima sąveika su hidrochlorotiazidu, į preparato sudėtį buvo įtraukta daug molekulių.

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo suderinti su Vascace Plus sudėtyje esančiu AKF inhibitoriumi susijusią šio skyriaus dalį su suderinta Vascace preparato charakteristikų santrauka. Dėl hidrochlorotiazido – rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta į tekstą įtraukti informaciją apie galimą sąveiką su dioksinu ir sąrašą papildyti šiais preparatais: nedepoliarizuojančiais raumenų relaksantais, kalcio druskomis ir vitaminu D, anticholinergikais, amantidinu, citotoksiniais vaistais ir ciklosporinu.

Atsižvelgdamas į CHMP prašymą, rinkodaros teisės turėtojas iš dalies pakeitė preparato charakteristikų santrauką. Vaistų, kurie gali sąveikauti su cilazaprilu arba hidrochlorotiazidu, sąrašas buvo atnaujintas. CHMP patvirtino informaciją apie galimą vaistų sąveiką ir jos pasekmes.

4.6 skyrius. Vaisingumas, neštumo ir žindymo laikotarpis

Rinkodaros teisės turėtojo iš pradžių pasiūlytoje preparato charakteristikų santraukoje ir Pagrindinėje specifikacijoje buvo pateikta papildoma informacija apie AKF inhibitorių vartojimą pirmą neštumo trimestrą, kuri buvo nurodyta prieš su AKF inhibitorių vartojimu susijusių kontraindikacijų. Ši informacija buvo pagrįsta epidemiologinio tyrimo rezultatais, kurie parodė, kad AKF inhibitorių vartojimas pirmą neštumo trimestrą siejamas su padidėjusia didelių apsigimimų (įskaitant susijusius su centrine nervų sistema ir inkstais) rizika.

CHMP nepritarė rinkodaros teisės turėtojo nuomonei. Apžvelgusi turimą informaciją ir aptarusi galimą AKF inhibitorių teratogeninį poveikį, Farmakologinio budrumo darbo grupė (PhVWP) padarė

išvada, kad kontraindikacija, susijusi su AKF inhibitorių vartojimu pirmą nėštumo trimestrą, yra nepagrįsta, atsižvelgiant į negausius su teratogeninio poveikio rizika susijusius įrodymus.

CHMP padarė išvada, kad kontraindikaciją, susijusią su vaisto vartojimu pirmą nėštumo trimestrą, būtina išbraukti iš Vascace Plus preparato informacinių dokumentų ir ją reikėtų atnaujinti į tekstą įtraukiant PhVWP rekomenduotą formuluotę dėl nėštumo ir žindymo laikotarpio.

Pradinis pasiūlytas tekstas, susijęs Vascace Plus sudėtyje esančiu hidrochlorotiazidu, neprieštaravo PhVWP rekomenduotai formuluotei. Todėl jis nepakeistas.

Patikslintas pasiūlytas tekstas dėl žindymo laikotarpio buvo suderintas su patvirtinta Vascace preparato charakteristikų santrauka, nežymiai pakeitus formuluotės dalį, atsižvelgiant į tai, kad tai yra cilazaprilo ir hidrochlorotiazido derinys. CHMP patvirtino suderintą tekstą.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Siūlomas tekstas neprieštaravo dabartinėje vietos lygmeniu patvirtintoje Vascace Plus preparato charakteristikų santraukoje vartojamai formuluotei ir buvo toks pat kaip patikslintam ES mastu suderintos Vascace preparato charakteristikų santraukos variantui pasiūlytas tekstas.

Turėdamas omeny, kad atsižvelgiant į vaisto farmakologinį veikimą, šis preparatas gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti, CHMP patvirtino šią formuluotę: „*Vairuojant ir valdant mechanizmus reikėtų atsižvelgti į tai, kad vartojant Vascace Plus kartais gali pasireikšti galvos svaigimas ir nuovargis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)*“.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Rinkodaros teisės turėtojas atnaujino siūlomą saugumo charakteristikų santrauką, atsižvelgdamas į naujausias gaires ir „dažnio“ apibrėžtį, vartotą tyrimuose, kurie pateikti kaip patvirtinamieji įrodymai. Šiame skyriuje rinkodaros teisės turėtojas panaudojo leidiniuose paskelbtas monoterapijos ir kombinuotos terapijos metaanalizes.

Nepageidujamų reakcijų dažnis apskaičiuotas remiantis pacientų, kurie Vascace Plus klinikinių tyrimų metu pranešė apie kiekvieną nepageidujamą reakciją, procentine dalimi. Dėl preparato charakteristikų santraukoje nurodytų nepageidujamų reakcijų, apie kuriuos nebuvo pranešta klinikinių tyrimų metu – atitinkamai dažnio kategorijai šios nepageidujamos reakcijos priskirtos vadovaujantis Preparato charakteristikų santraukos gairėse rekomenduojamu „3 taisyklės“ metodu. CHMP prašymu, nepageidujama reakcija „galvos skausmas“ įtraukta į cilazaprilui priskiriamų nepageidujamų reakcijų sąrašą prie dažnų nepageidujamų reiškinių. Šio skyriaus c) poskyryje „Tam tikrų nepageidujamų reakcijų aprašymas“ pateiktas toks paaiškinimas: „*Galvos skausmas yra dažnas nepageidujamas reiškinys, nors pacientų, kurie vartojo placebo, grupėje jis pasireiškė dažniau, nei tarp vartojusiųjų cilazaprilo ir hidrochlorotiazido derinį*“.

Sistemų organų klasių (SOK) pavadinimai ir eiliškumas taip pat buvo suderinti atsižvelgiant į MedDRA.

Nepageidujama reakcija „į vilkligę panašus sindromas“ šiuo metu įtraukta į SOK Imuninės sistemos sutrikimų sąrašą abiejuose nepageidujamų reakcijų lentelės skiltyse (t. y. nurodyta ir prie cilazaprilui, ir prie hidrochlorotiazidui priskiriamų nepageidujamų reakcijų).

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojui pasiūlymui, Vascace Plus preparato charakteristikų santraukoje nurodytas dažnio kategorijas suderinus su dažnio kategorijomis Vascace preparato charakteristikų santraukoje. Atsižvelgiant į prašymą, nepageidujama reakcija „aritmija“, kuri jau buvo nurodyta cilazaprilui priskiriamų nepageidujamų reakcijų lentelėje, įtraukta ir į hidrochlorotiazidui priskiriamų nepageidujamų reakcijų lentelę.

4.9 skyrius. Perdozavimas

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė į tekstą įtraukti palyginti glaustus nurodymus dėl perdozavimo cilazaprilo ir hidrochlorotiazido deriniu gydymo, kadangi pernelyg išsami informacija gali neatitikti konkretaus paciento perdozavimo aplinkybių.

CHMP patvirtino, kad su cilazaprilu susijusi šio skyriaus dalis buvo suderinta su patvirtinta Vascace preparato charakteristikų santrauka. Informacija apie perdozavimą hidrochlorotiazidu neprieštarauja

kitoms patvirtintoms AKF inhibitorių ir hidrochlorotiazido derinių (ramiprilo ir hidrochlorotiazido derinio) preparato charakteristikų santraukoms.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Pasiūlytas šio suderinto apibūdinimo skyriaus tekstas buvo identiškas Pagrindinėje specifikacijoje vartojamai formuluotei. Jame glaustai pateikta svarbi informacija apie šias dvi molekules. Apžvelgus neseniai paskelbtus straipsnius šiame tema, jokios naujos informacijos apie cilazaprilą, kuri būtų svarbi gydytojams taikant gydymą Vascace Plus ir kurią reikėtų įtraukti į šį dokumentą, nenustatyta. Aiškumo labui, šio skyriaus dalis „Klinikiniai ir (arba) veiksmingumo tyrimai“ buvo šiek tiek performuluota.

CHMP patvirtino suderintą šiame skyriuje pateikiamą formulotę.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Išskyrus tam tikrą papildomą informaciją apie cilazaprilo ir hidrochlorotiazido pasiskirstymą, pasiūlytas šio suderinto apibūdinimo skyriaus tekstas buvo identiškas rinkodaros teisės turėtojo Pagrindinėje specifikacijoje vartojamai formuluotei. Jame glaustai pateikta svarbi informacija apie šias dvi molekules. Apžvelgus neseniai paskelbtus straipsnius šiame tema, jokios naujos informacijos apie cilazaprilo ir hidrochlorotiazido farmakokinetines savybes, kuri būtų svarbi gydytojams taikant gydymą Vascace Plus ir kurią reikėtų įtraukti į šį dokumentą, nenustatyta.

5.2 skyrius papildytas informacija apie hidrochlorotiazido farmakokinetines savybes gydant specialiąsias populiacijas.

CHMP patvirtino suderintą formulotę.

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytoje formuluotėje buvo sujungta visa pavienėse skirtingų šalių preparato charakteristikų santraukose pateikta informacija. Į ją įtraukta visa svarbi informacija apie ikiklinikinių cilazaprilo ir hidrochlorotiazido saugumo tyrimų duomenis.

CHMP patvirtino suderintą formulotę.

Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparatų charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų siūlomi preparatų charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Vascace Plus ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.