

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Vascace Plus un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Vascace Plus ir cilazaprila (angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitora) un hidrohlortiazīda (tiazīdu grupas diurētiskā līdzekļa) kombinācija. *Vascace Plus* lieto hipertensijas ārstēšanā pacientiem, kuriem nav apmierinošas reakcijas pret katru no zāļu sastāvdaļām lietotu atsevišķi.

Vascace Plus tika iekļauts to preparātu sarakstā, kam nepieciešama zāļu aprakstu saskaņošana dažādu dalībvalstīs pieņemto nacionālo lēmumu par preparāta reģistrāciju dēļ. CHMP izskatīja vairākas neatbilstības zāļu aprakstā.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņotu tekstu ar šādu formulējumu: “*Vascace Plus* ir indicēts hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot tikai cilazaprilu vai tikai hidrohlortiazīdu, un kuriem stāvoklis ir stabilizēts, lietojot atsevišķās sastāvdaļas tādā pašā attiecībā.”

Šis *Vascace Plus* terapeitisko indikāciju formulējums bija vienāds daudzās Eiropas Savienības valstīs.

Diurētisks līdzeklis, piemēram, hidrohlortiazīds, pastiprina ACE inhibitoru iedarbību, stimulējot renīna-angiotenzīna sistēmu un padarot hipertensīvo stāvokli vairāk atkarīgu no renīna. Lai atbalstītu ierosināto indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza četrus placebo kontrolētus klīniskos pētījumus, ko sponsorējis *Roche* un kas veikti, iesaistot 2084 pacientus ar hipertensiju. No šiem pacientiem ar vieglu līdz mērenu hipertensiju (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī 95–115 mmHg) 1027 pacientus ārstēja ar cilazaprila/hidrohlortiazīda kombināciju, 453 pacientus ar cilazaprilu un 366 pacientus tikai ar hidrohlortiazīdu, bet 238 pacienti saņēma placebo. Vairāk nekā 600 no šiem pacientiem saņēma cilazaprila/hidrohlortiazīda kombināciju sešus mēnešus un ilgāk, un aptuveni 200 no šiem pacientiem ar šo kombināciju ārstēja vienu gadu vai ilgāk. Papildus šo klīnisko pētījumu pacientiem kombinācijas efektivitāti vērtēja arī 1297 pacientiem oriģinālā cilazaprila monoterapijas jaunu zāļu pietiekumā, veicot ārstēšanu ar cilazaprilu un papildus lietojot hidrohlortiazīdu.

Vērtējot kombinācijas asinsspiedienu pazeminošo ietekmi, šo pētījumu rezultāti liecināja, ka hidrohlortiazīda pievienošana cilazaprila shēmai veicina diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos sēdus stāvoklī.

Vienā pētījumā (protokols Nr. N2960C) tika pierādīts, ka pacientiem diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī pazeminājās par 4,3 mmHg pirms hidrohlortiazīda pievienošanas un par 11,1 mmHg pēc hidrohlortiazīda pievienošanas.

Turklāt ilgstošu, nejaušinātu, maskētu, paralēlu grupu daudzcentru pētījumu veica īpaši gados vecākiem pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu hipertensiju. Šajā pētījumā iekļāva kopumā 214 pacientu (vecums diapazonā no 64 līdz 81 gadam). No šiem pacientiem 108 sākotnēji bija ārstēti ar cilazaprilu un 106 pacienti ar hidrohlortiazīdu. No šiem pacientiem 68 pacienti reaģēja uz monoterapiju ar cilazaprilu un 70 pacientu uz ārstēšanu ar hidrohlortiazīdu. 76 pacientus bez atbildes reakcijas ārstēja ar kombinētu terapiju. Antihipertensīvais efekts kombinācijas grupā saglabājās visu šā ilgtermiņa pētījuma laiku un bija līdzīgā apjomā, kā novērots pēc pirmajām kombinētas cilazaprila/hidrohlortiazīda terapijas nedēļām, neveidojoties pierāšanai pie terapijas. Kombinācijas maksimālais antihipertensīvās iedarbības apjoms (t. i., 15 mmHg) neliecināja par palielinātu hipotensijas gadījumu sastopamību, kas varētu izraisīt bažas gados vecākiem cilvēkiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza arī publicētus pētījumus, kuros vērtēta cilazaprila un hidrohlortiazīda kombinācija: *Pordy et al (1995; 1994)*, *Martina et al (1994)*, *Yodfat et al. (1994)* un *Sanchez (1989)*.

CHMP ņēma vērā, ka brīvās aktīvo vielu kombinācijas aizstāšana, lietojot tādā pašā devā, ir pieņemama, ņemot vērā ilgstošo vienlaikus lietošanas pieredzi. Arī pievienošanu cilazaprilam var apstiprināt, jo hidrohlortiazīda deva ir neliela un piemērota kā sākotnējā deva kombinētai terapijai pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas pret ACEI, un ir pieejams nedaudz datu par efektivitāti un drošību pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cilazaprila monoterapiju. CHMP arī uzskatīja, ka pievienošanu hidrohlortiazīdam un pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret hidrohlortiazīdu, nevar apstiprināt, jo fiksētā kombinācijā ir pieejama tikai lielākā cilazaprila deva un deva jāpalielina, lietojot katru sastāvdaļu atsevišķi.

Ņemot vērā šos apsvērumus, CHMP apstiprināja šādu saskaņotu indikācijas tekstu: *“Vascace Plus ir indicēts hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot tikai cilazaprilu.”*

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Vairākos klīniskos pētījumos pierādīts, ka devas 5 mg cilazaprila un 12,5 mg hidrohlortiazīda pacientiem ar vieglu līdz mērenu hipertensiju, kuriem asinsspiedienu nav izdevies normalizēt, lietojot tikai cilazaprilu, asinsspiedienu pazemināja izteiktāk nekā katra sastāvdaļa atsevišķi.

Lai pamatotu ierosināto devu (5 mg cilazaprila un 12,5 mg hidrohlortiazīda), reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus no vairākiem placebo kontrolētiem nejaušinātiem pētījumiem. Tie bija veikti pacientiem, kuri tikai nejaušināti kādā no vairākām iespējamām ārstēšanas grupām ar cilazaprila devām 0,5 mg, 1,0 mg vai 2,5 mg un hidrohlortiazīda devām 6,25 mg, 12,5 mg vai 25 mg atsevišķi vai kombinācijā. Mazākā deva, kas sniedza nozīmīgu efektu, bija 2,5/6,25 mg.

Ieteikums lietot zāles vienreiz dienā ir pamatots ar konstatējumu, ka šķietami subterapeitiska hidrohlortiazīda deva kombinācijā ar cilazaprilu pastiprina antihipertensīvo iedarbību.

Sākotnējās devas (5,0 mg cilazaprila, 12,5 mg hidrohlortiazīda) dubultošana palielināja efektivitāti vēl vairāk.

Atsevišķu pētījumu analīze liecināja, ka gandrīz visas cilazaprila devas, kas lietotas vienlaikus ar 25 mg hidrohlortiazīda, līdzīgi ietekmē minimālo asinsspiedienu.

Ņemot vērā šos datus, 5 mg cilazaprila kombinācija ar 12,5 mg hidrohlortiazīda, lietojot vienreiz dienā, ir pamatota klīniskā izvēle pacientiem, kuriem asinsspiediens nav normalizēts ar cilazaprila monoterapiju.

CHMP apstiprināja šādu saskaņotu formulējumu par devām: *“Vascace Plus deva ir viena tablete (5,0 mg cilazaprila un 12,5 mg hidrohlortiazīda) vienreiz dienā.”*

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Lielākajā daļā valstu šajā apakšpunktā izmantots pamatdatu dokumentā iekļautais teksts par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. CHMP vienojās par šādu tekstu: *“Ja pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama līdztekus diurētiskā terapija, vienlaikus ar cilazaprilu vēlams lietot cilpas diurētisku līdzekli, nevis tiazīdu grupas diurētisku līdzekli. Tādēļ Vascace Plus nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).”*

Pacienti ar aknu cirozi

Pacientiem ar cirozi/aknu darbības traucējumiem sniegtie ieteikumi par devām dalībvalstīs būtiski atšķīrās. Vairākās valstīs 4.2. apakšpunktā nebija iekļauta informācija par šo pacientu grupu. Citās valstīs bija iekļauts modificēts teksts, kurā pieminēti arī aknu darbības traucējumi, vai preparāta lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem bija kontrindicēta.

Patofizioloģiskā saistība starp aknu darbības traucējumiem, kardiovaskulāro funkciju un arteriālo hipertensiju ir sarežģīta. Ārstēšana ir sarežģīta un diezgan reti izmantota, jo pacientiem ar cirozi ir nosliece uz pazeminātu asinsspiedienu. Kombinēta terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem ir nepieciešama reti. Cilazaprila terapeitisko īpašību dēļ ārstēšana jāveic ļoti piesardzīgi, un 4.4. apakšpunktā pievienoja krustenisku atsauci.

CHMP vienojās par šādu tekstu: *“Tā kā pacientiem ar aknu cirozi, veicot ārstēšanu ar ACE inhibitoru standarta devām, var rasties nozīmīga hipotensija, ja pacientiem ar aknu cirozi nepieciešama ārstēšana ar cilazaprilu un hidrohlortiazīdu, uzmanīgi jātitrē katras atsevišķās sastāvdaļas deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).”*

Gados vecāki cilvēki

Vairākās valstīs zāļu aprakstā ir izmantots vienāds vai nedaudz mainīts teksts. Tā kā nav paredzēts ārstēšanu sākt ar fiksētu kombināciju, CHMP apstiprināja šādu tekstu: “*Klīniskajos pētījumos vienlaikus lietota cilazaprila un hidrohlortiazīda efektivitāte un panesamība gados vecākiem cilvēkiem un jaunākiem hipertensijas pacientiem bija līdzīga, lai gan farmakokinētikas dati liecina, ka abu sastāvdaļu klīrenss gados vecākiem pacientiem ir samazināts (skatīt 5.2. apakšpunktu).*”

Bērni

CHMP piekrita, ka *Vascace Plus* lietošana bērniem nav ieteicama.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks bija informēts par vairākām kontrindikācijām dalībvalstu zāļu aprakstos un skaidroja, ka:

- kontrindikācijas dažkārt bija *relatīvas*, nevis *absolūtas*. Dažos zāļu aprakstos relatīvās kontrindikācijas norādītas 4.4. apakšpunktā (Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā), nevis 4.3. apakšpunktā;
- datu trūkums par drošību konkrētās pacientu grupās bija vienīgais pamatojums noteiktu kontrindikāciju uzskaitīšanai;
- stāvokļi, kuru gadījumā *Vascace Plus* lietošana nav ieteicama (piemēram, hiperaldosteronisms), nevis nodara specifisku kaitējumu, ir norādīti kā “kontrindikācijas”.

Turklāt saskaņā ar *PhVWP* ieteikumu angiotenzīnu konvertējošo enzīmu inhibitori ir kontrindicēti otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī, bet tos var lietot grūtniecības pirmajā trimestrī vai zīdīšanas periodā. CHMP piekrita teksta nomainīšanai apakšpunktā no “*Grūtniecība un zīdīšana (skatīt 4.6. apakšpunktu)*” uz “*Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu)*”.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dalībvalstu vidū bija detalizācijas līmeņa atšķirības attiecībā uz īpašiem brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem.

Dažās dalībvalstīs pie brīdinājumiem bija norādīta papildu informācija par hipotensijas risku, renovaskulāru hipertensiju/nieru artērijas stenozi, nieru transplantāciju, lietošanu vienlaikus sirds mazspējas gadījumā, par anēmiju, klepu, etniskām grupām, primāro aldosteronismu un dopingu.

Attiecībā uz brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem, lietojot cilazaprilu, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja izmantot līdzīgu tekstu, kā nesen saskaņotajā *Vascace* zāļu aprakstā.

Lai atbalstītu ierosināto 4.4. apakšpunktu, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pārskatus par AKE inhibitoru un tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu blakusparādībām no pieejamās zinātniskās literatūras:

- Aronson JK (redaktors). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006*;
- Sweetman SC (redaktors), *Martindale: The Complete Drug Reference 36. London: Pharmaceutical Press* <<http://www.medicinescomplete.com/>> (paņemts 2009. gada septembrī–novembrī).

Dažos zāļu aprakstos zem virsraksta “hipotensija” bija iekļauti brīdinājumi par anestēzijas līdzekļu lietošanu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut atsevišķu brīdinājumu par šo jautājumu 4.4. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut brīdinājumu par hipotensiju un nieru darbības traucējumiem, ko izraisa kombinēta terapija ar cilazaprilu un hidrohlortiazīdu pacientiem ar nieru artērijas stenozi.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam saskaņot *Vascece Plus* zāļu aprakstu ar apstiprināto *Vascece* zāļu aprakstu un apstiprināja saskaņoto tekstu šai daļai.

Angioneirotiska tūska

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja angioneirotiskas tūskas simptomus/pazīmes aprakstīt precīzāk nekā pašlaik dažos zāļu aprakstos un izmantot terminu “akūta mutes dobuma un rīkles tūska un elpceļu nosprostošanās” (kā *Meyler* pārskatā). Ierosinātajā tekstā bija iekļauta vispārēja informācija par angioneirotiskas tūskas neatliekamam ārstēšanu. Specifiski norādījumi par ārstēšanu nebija iekļauti, jo ārstēšanas protokoli dažādās valstīs var atšķirties.

Anafilakse

Dažos zāļu aprakstos bija iekļauts detalizēts anafilakses simptomu apraksts. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais un CHMP apstiprinātais teksts par anafilaksi atbilda pašlaik spēkā esošajam *Vascece Plus* pamatdatu dokumentam un pārskatiem par AKE inhibitoriem *Meyler* un *Martindale* izdevumos.

Aknu darbības traucējumi

Ierosinātais teksts par aknu darbības traucējumiem ietvēra visu informāciju, kas bija sniegta pamatdatu dokumentā un vietējos *Vascece Plus* zāļu aprakstos un atbilda formulējumam, kāds izmantots *Meyler* un *Martindale* pārskatos. Komentārs par lielāku hipotensijas risku pacientiem ar cirozi, kas jau bija iekļauts dažos zāļu aprakstos, bija atrodams arī *Meyler* pārskatā. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajā tekstā bija arī papildu komentārs par AKE inhibitoru lietošanu pacientiem ar aknu cirozi un ascītu, kā ieteikusi CHMP Eiropas Savienībā saskaņotajam *Vascece* zāļu aprakstam.

Seruma elektrolīti

Elektrolītu līdzsvara traucējumi, tostarp hipokaliēmija, hiponatriēmija un dehidratācija, galvenokārt ir saistīti ar tiazīdiem, bet AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais teksts bija balstīts uz *Meyler* pārskatiem par AKE inhibitoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, un tas atbilst pamatdatu dokumentam un lielākajai daļai pašlaik spēkā esošo *Vascece Plus* zāļu aprakstu.

Dažos zāļu aprakstos ieteikts, ka pirms ārstēšanas sākšanas jānovērš šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumi. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieks neierosināja iekļaut šādu brīdinājumu, jo uzskatīja, ka tas ir ietverts brīdinājumā, ka pacientiem regulāri jākontrolē nieru darbība un elektrolītu līmenis, kas ir iekļauts ierosinātajā zāļu aprakstā. CHMP piekrita šādai pieejai.

Podagra

Dažos *Vascece Plus* zāļu aprakstos podagra bija norādīta kā kontrindikācija, bet lielākajā daļā citu zāļu aprakstu un pamatdatu dokumentā tā bija iekļauta 4.4. apakšpunktā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut brīdinājumu par podagru 4.4. apakšpunktā.

Plaši zināms, ka tiazīdu grupas līdzekļi var palielināt urīnskābes līmeni (*Meyler; Martindale*). Tomēr literatūras pārskats liecina, ka neliela hidrohlortiazīda deva (piemēram, 12,5 mg dienā) ir saistīta tikai ar nelielu urīnskābes līmeņa palielināšanos serumā, turklāt līdz apjomam, kas var nebūt klīniski nozīmīgs. Turklāt AKE inhibitora pievienošana var vēl vairāk vājināt šo ietekmi. Ņemot to vērā, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut brīdinājumu par tiazīdu lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir podagra, bet nenorādīt podagru kā kontrindikāciju.

Porfīrija

Pašlaik spēkā esošajā pamatdatu dokumentā un dažos zāļu aprakstos bija iekļauts brīdinājums par tiazīdu lietošanu pacientiem ar porfīriju, ņemot vērā *Martindale* pārskatā iekļauto brīdinājumu. Iespējams, brīdinājums ir balstīts uz bažām par krustenisko reaktivitāti ar sulfanilamīdu grupas antibiotikām, kas, kā zināms, pasliktina porfīrijas norisi. Tomēr pašlaik vairākas atbildīgās iestādes (piemēram, Eiropas Porfīrijas iniciatīvas organizācija <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; Akūtas porfīrijas ārstēšanā izmantoto zāļu datu bāze <http://www.drugs-porphyrria.com>) raksturo hidrohlortiazīdu kā “drošu” vai “iespējams, drošu”. Ņemot

to vērā, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja mainīt tekstu šādā veidā: “*Vasce Plus* pacientiem ar porfiriju jālieto piesardzīgi.”

Lipīdu profils

Vairākos *Vasce Plus* zāļu aprakstos bija iekļauts brīdinājums par tiazīdu ietekmi uz lipīdu profilu. *CHMP* piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam iekļaut šo tiazīdu blakusparādību 4.8. apakšpunktā, nevis 4.4. apakšpunktā.

CHMP apstiprināja lielāko daļu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu, izņemot ierosinājumus par grūtniecību. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita *CHMP* komentāram un par saskaņoto tekstu izmantoja *PhVWP* ieteikto formulējumu.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienā vai vairākos *Vasce Plus* lokālos zāļu aprakstos bija minētas daudzas zāles. Līdzekļu, kam iespējama mijiedarbība ar *Vasce Plus*, skaits ir daudz lielāks nekā cilazaprīlam atsevišķi, jo pievienotas vairākas vielas, kam iespējama mijiedarbība ar hidrohlortiazīdu.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam vienādot šo apakšpunktu ar saskaņoto *Vasce* zāļu aprakstu attiecībā uz AKEI komponentu. Attiecībā uz hidrohlortiazīdu reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdz iekļaut informāciju par iespējamu mijiedarbību ar digoksīnu un papildināt sarakstu ar tādiem līdzekļiem kā nedepolarizējoši miorelaksanti, kalcija sāļi un D vitamīns, antiholīnerģiskie līdzekļi, amantadīns, citotoksiskie līdzekļi un ciklosporīns.

Pēc *CHMP* lūguma reģistrācijas apliecības īpašnieks veica izmaiņas zāļu aprakstā. Tika papildināts saraksts, norādot zāles, kam iespējama mijiedarbība ar cilazaprīlu vai hidrohlortiazīdu. Informāciju, kas sniegta par iespējamo mijiedarbību un tās iznākumu, ir apstiprinājusi *CHMP*.

4.6. apakšpunkts – Grūtniecība un zīdīšanas periods

Reģistrācijas apliecības īpašnieka sākotnēji ierosinātajā zāļu aprakstā un pamatdatu dokumentā bija papildu informācija par AKE inhibitoru lietošanu grūtniecības 1. trimestrī, kas bija noteikta par kontrindikāciju AKE inhibitoru lietošanai. Tas bija pamatots ar epidemioloģiska pētījuma rezultātiem, kas liecināja, ka AKE inhibitoru iedarbība tikai pirmajā grūtniecības trimestrī ir saistīta ar palielinātu smagu iedzimtu defektu, tostarp centrālās nervu sistēmas un nieru anomāliju risku.

CHMP nepiekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka nostājamai. Pēc informācijas pārskatīšanas un apspriedēm par AKE inhibitoru terapeitisko potenciālu, Farmakovigilances darba grupa (*PhVWP*) secināja, ka AKE inhibitoru kontrindikācija pirmajā grūtniecības trimestrī nav pamatota, jo nav pietiekami daudz pierādījumu par teratogenitātes risku.

CHMP secināja, ka kontrindikācija grūtniecības pirmajā trimestrī ir jādzēš no *Vasce Plus* zāļu apraksta, un tas jāatjaunina, iekļaujot *PhVWP* ieteikto formulējumu par lietošanu gan grūtniecības, gan zīdīšanas laikā.

Oriģinālais ierosinātais teksts par *Vasce Plus* hidrohlortiazīda komponentu jau bija saskaņots ar *PhVWP* formulējumu. Līdz ar to tas netika mainīts.

Pārskatītais ierosinātais teksts par zīdīšanu ir saskaņots ar *Vasce* zāļu aprakstam apstiprināto tekstu, veicot nelielas izmaiņas, lai atspoguļotu cilazaprīla + hidrohlortiazīda kombināciju. *CHMP* apstiprināja saskaņoto tekstu.

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļi un apkalpot mehānismus

Ierosinātais teksts atbilda pašlaik spēkā esošajos lokālos *Vasce Plus* zāļu aprakstos izmantotajam formulējumam un bija tāds pats, kā ierosināts pārskatītai Eiropas Savienībā saskaņotai *Vasce* zāļu apraksta versijai.

Ņemot vērā, ka zāļu farmakoloģiskās darbības dēļ ir iespējama ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus, *CHMP* apstiprināja šādu tekstu: “*Vadot transportlīdzekļi un apkalpojot*

mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt ārstēšanas laikā ar Vaspace Plus var rasties reibonis un nespēks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).”

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atjaunināja ierosināto kopsavilkumu par drošības īpašībām, ņemot vērā jaunākās vadlīnijas un “biežuma” definīciju, kas izmantota pētījumos kā apliecinošs pierādījums. Reģistrācijas apliecības īpašnieks šim apakšpunktam par pamatu izmantoja publicētās mono- un kombinētās terapijas metaanalīzes.

Sastopamības biežuma aprēķini bija balstīti uz to pacientu daļu, kuri ziņoja par katru blakusparādību *Vaspace Plus* klīnisko pētījumu laikā. Nevēlamām blakusparādībām, kas norādītas zāļu aprakstā, bet nebija novērotas klīniskajos pētījumos, atbilstošā sastopamības biežuma grupa noteikta, izmantojot pieeju “triju likums”, kas ieteikta zāļu aprakstu vadlīnijā.

Nevēlamā blakusparādība “galvassāpes” pēc *CHMP* lūguma bija iekļauta ar cilazaprilu saistīto blakusparādību sarakstā grupā “bieži”. Apakšpunktā c) “Atsevišķu blakusparādību apraksts” iekļāva šādu skaidrojošu piezīmi: “*Galvassāpes ir bieži novērota blakusparādība, lai gan galvassāpju sastopamība pacientiem, kas saņem placebo, ir lielāka nekā pacientiem, kuri saņem cilazaprilu + hidrohlortiazīdu.*”

Turklāt orgānu sistēmu klasifikācijas (*SOC*) nosaukumus un kārtību cilazaprilam un hidrohlortiazīdam saskaņoja atbilstoši *MedDRA* klasifikācijai.

Nevēlamā blakusparādība “sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms” tagad ir norādīta pie orgānu sistēmu grupas “Imūnās sistēmas traucējumi” abās blakusparādību tabulas sadaļās (t. i., nevēlamā blakusparādība, kas saistāma ar cilazaprilu, un nevēlamā blakusparādība, kas saistāma ar *HCTZ*).

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu pēc tam, kad biežuma kategorijas, kas izmantotas *Vaspace Plus* zāļu aprakstā, tika saskaņotas ar *Vaspace* zāļu aprakstā izmantotajām. Saskaņā ar lūgumu nevēlamo blakusparādību “aritmija”, kas jau bija minēta ar cilazaprilu saistāmo blakusparādību tabulā, pievienoja ar hidrohlortiazīdu saistāmo blakusparādību tabulai.

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut diezgan kodolīgus norādījumus par cilazaprila/hidrohlortiazīda kombinācijas pārdozēšanas ārstēšanu, jo pārāk detalizēta informācija var neatpoguļot situāciju, kādā atrodas konkrēts patients.

CHMP atzina, ka šā apakšpunkta daļa par cilazaprilu ir saskaņota ar apstiprināto *Vaspace* zāļu aprakstu. Informācija par *HCTZ* pārdozēšanu atbilst citiem apstiprinātiem *AKEI* un hidrohlortiazīda kombināciju (ramiprils/*HCTZ*) zāļu aprakstiem. *CHMP* apstiprināja šo apakšpunktu.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Saskaņotā marķējuma teksts, kas ierosināts šim apakšpunktam, bija identisks pamatdatu dokumentā iekļautajam tekstam. Tajā skaidri bija norādīti daži nozīmīgi fakti par šīm divām vielām. Pārskatot jaunākās publikācijas par šo tematu, jaunu informāciju par cilazaprilu, kas būtu nozīmīga ārstiem pacientu ārstēšanā ar *Vaspace Plus* un ko vajadzētu iekļaut šajā dokumentā, nekonstatēja. Rindkopa “Klīniskie/efektivitātes pētījumi” tika nedaudz pārveidota skaidrības nolūkos.

CHMP apstiprināja šā apakšpunkta saskaņoto tekstu.

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

Bez papildu informācijas, kas ir sniegta par cilazaprila un hidrohlortiazīda izkliedi, šim saskaņotā marķējuma apakšpunktam ierosinātais teksts ir identisks reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatdatu dokumentā izmantotajam. Tajā skaidri bija norādīti daži nozīmīgi fakti par šīm divām vielām. Pārskatot jaunākās publikācijas par šo tematu, jaunu informāciju par cilazaprila un hidrohlortiazīda farmakokinētiskām īpašībām, kas būtu nozīmīga ārstiem pacientu ārstēšanā ar *Vaspace Plus* un ko vajadzētu iekļaut šajā dokumentā, nekonstatēja.

5.2. apakšpunktam pievienoja informāciju par hidrohlortiazīda farmakokinētiku īpašās pacientu grupās.

CHMP apstiprināja saskaņoto tekstu.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošību

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais formulējums ietvēra visu informāciju, kas sniegta atsevišķos zāļu aprakstos dažādās valstīs. Tas atspoguļoja nozīmīgu informāciju par cilazaprila un hidrohlortiazīda neklīniskiem drošības datiem.

CHMP apstiprināja saskaņoto tekstu.

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumiem

Tā kā:

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes komitejā.

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Vascace Plus* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir iekļauti III pielikumā.