

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Vascace Plus y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

Vascace Plus es una combinación de cilazapril (un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina) y de hidroclorotiazida (un agente diurético tiazídico). Vascace Plus se utiliza para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes que no responden satisfactoriamente a cada uno de los componentes por separado.

Vascace Plus se incluyó en la lista de productos cuyo resumen de las características del producto (RCP) debía ser armonizado, debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros sobre su autorización. El CHMP evaluó una serie de discrepancias en la información del producto.

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

El TAC propuso como texto armonizado lo siguiente: «*Vascace Plus está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no esté suficientemente controlada con cilazapril o hidroclorotiazida en monoterapia y que se hayan estabilizado con los componentes individuales administrados en las mismas proporciones.*»

Este texto de las indicaciones terapéuticas de Vascace Plus era idéntico en muchos países de la UE.

Los diuréticos como la hidroclorotiazida potencian la eficacia del IECA al estimular el sistema renina-angiotensina y desplazar el estado hipertensivo hacia una situación más dependiente de la renina. Para respaldar la indicación propuesta, el TAC presentó 4 ensayos clínicos controlados con placebo, patrocinados por Roche y realizados en 2 084 pacientes hipertensos. De estos pacientes con hipertensión leve o moderada (presión arterial diastólica en sedestación de 95–115 mm Hg), 1 027 recibieron tratamiento con la combinación de cilazapril/hidroclorotiazida; 453, con cilazapril y 366 con hidroclorotiazida en monoterapia; 238 pacientes recibieron un placebo. Más de 600 de estos pacientes recibieron la combinación de cilazapril/hidroclorotiazida durante 6 meses y más, y alrededor de 200 de estos enfermos tomaron la combinación durante un año o más.

Además de en los pacientes de estos ensayos clínicos, la eficacia de la combinación también se evaluó en 1 297 pacientes que participaron en el estudio que respaldó la solicitud de fármaco nuevo (NDA) original de cilazapril en monoterapia, que fueron tratados con cilazapril e hidroclorotiazida complementaria.

Cuando se evaluó el efecto hipotensor de la combinación, los resultados de estos ensayos demostraron que la adición de hidroclorotiazida a un régimen de cilazapril aumenta la reducción de la presión arterial diastólica en sedestación (PADS).

En un ensayo (protocolo nº N2960C) se observó que los pacientes lograban una disminución global de la PADS de 4,3 mm Hg antes de añadir la hidroclorotiazida y de 11,1 mm Hg tras la adición.

Asimismo, se realizó un estudio a largo plazo, aleatorizado, enmascarado, de grupos paralelos y multicéntrico específicamente en pacientes ancianos con hipertensión leve a moderada. En este estudio se incluyó un total de 214 pacientes (intervalo de edad: 64–81 años). De estos pacientes, 108 habían sido tratados inicialmente con cilazapril y 106 con hidroclorotiazida. De ellos, 68 pacientes respondieron a la monoterapia con cilazapril y 70 pacientes a la hidroclorotiazida. Los 76 pacientes sin respuesta recibieron tratamiento combinado. El efecto antihipertensivo en el grupo tratado con la combinación se mantuvo durante todo el estudio a largo plazo y su magnitud fue similar a la observada después de las primeras semanas de tratamiento con dicha combinación de cilazapril/hidroclorotiazida, sin que se observara tolerancia al tratamiento. La magnitud máxima del efecto antihipertensivo de la combinación (es decir, 15 mm Hg) no produjo una mayor incidencia de episodios hipotensivos, lo que podría haber sido preocupante en personas de edad avanzada.

Además, el TAC presentó los estudios publicados que habían evaluado la combinación de cilazapril e hidroclorotiazida: Pordy y cols. (1995; 1994), Martina y cols. (1994), Yodfat y cols. (1994), y Sánchez (1989).

El CHMP consideró que la sustitución de la combinación libre de estos principios activos administrados en las mismas dosis constituye una indicación aceptable, teniendo en cuenta la dilatada experiencia de uso concomitante. También puede aceptarse como tratamiento complementario de cilazapril, dado que la dosis de hidroclorotiazida es baja y adecuada como dosis inicial en el tratamiento combinado de los pacientes que no responden a los IECA, y existen algunos datos sobre la eficacia y la seguridad en pacientes sin respuesta a la monoterapia con cilazapril. El CHMP consideró también que no puede aceptarse la adición del medicamento a hidroclorotiazida ni en los pacientes sin respuesta a la hidroclorotiazida, pues la combinación de dosis fijas sólo contiene la dosis máxima de cilazapril y es necesario aumentar poco a poco la dosis cuando se usan los componentes por separado.

El CHMP, basándose en estas consideraciones, aprobó el siguiente texto armonizado para la indicación: *«Vascace Plus está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no esté suficientemente controlada con cilazapril solo».*

Sección 4.2 Posología y forma de administración

Varios estudios clínicos demuestran que las dosis de 5 mg de cilazapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida han generado reducciones de la presión arterial mayores que las logradas con cualquiera de los componentes individuales en pacientes con hipertensión leve a moderada cuya presión arterial no había podido normalizarse con cilazapril solo.

Para justificar la posología propuesta (5 mg de cilazapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida), el TAC presentó datos de varios ensayos aleatorizados y controlados con placebo. En estos estudios se asignó aleatoriamente a los pacientes a uno de los grupos de tratamiento posibles en los que se administraron dosis de cilazapril de 0,5 mg, 1,0 mg o 2,5 mg y dosis de hidroclorotiazida de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg en monoterapia o en combinación. La dosis más baja que produjo un efecto significativo fue la de 2,5/6,25 mg.

La recomendación de administrar el medicamento una vez al día se basa en la observación de que, al combinar una dosis aparentemente subterapéutica de hidroclorotiazida con cilazapril, se potencia el efecto antihipertensivo.

La duplicación de la dosis inicial (5,0 mg de cilazapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida) redundó en un aumento adicional de la eficacia.

El análisis de los distintos estudios reveló que prácticamente todas las dosis de cilazapril administradas con 25 mg de hidroclorotiazida tienen efectos semejantes sobre la presión arterial medida durante el efecto mínimo del fármaco.

De acuerdo con estos datos, la combinación de 5 mg de cilazapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida, administrada una vez al día, constituye una opción clínica lógica para los pacientes cuya presión arterial no se normalice con cilazapril en monoterapia.

El CHMP aprobó el siguiente texto armonizado para la posología: *«La dosis de Vascace Plus es de un comprimido (5,0 mg de cilazapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida) administrado una vez al día».*

Pacientes con insuficiencia renal

El texto de la ficha técnica básica (FTB) referente a los pacientes con insuficiencia renal es el que se ha utilizado en esta sección del RCP en la mayoría de los países. El CHMP aprobó el texto siguiente:

«Cuando sea necesario administrar un diurético concomitante en los pacientes con insuficiencia renal grave, es preferible usar con cilazapril un diurético del asa en lugar de uno tiazídico. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Vascace Plus a los pacientes con insuficiencia renal grave (ver Sección 4.3)».

Pacientes con cirrosis hepática

Las recomendaciones posológicas relativas a los pacientes con disfunción/cirrosis hepática eran muy diferentes entre los Estados miembros. En varios países no se incluía información sobre este grupo de pacientes en la Sección 4.2. En otros países se incluía una declaración modificada que abarcaba

también la insuficiencia hepática o se contraindicaba el medicamento en los pacientes con insuficiencia hepática.

La asociación fisiopatológica entre la insuficiencia hepática, la función cardiovascular y la hipertensión arterial es compleja. El tratamiento es difícil y bastante infrecuente, ya que los pacientes con cirrosis tienden a presentar una presión arterial baja. El tratamiento combinado con antihipertensivos rara vez resulta necesario. Se precisa un tratamiento muy cuidadoso debido a las propiedades terapéuticas del cilazapril y se ha añadido una referencia cruzada a la Sección 4.4.

El CHMP aprobó el texto siguiente: «*Dado que los pacientes con cirrosis hepática tratados con dosis convencionales de IECA pueden presentar hipotensión significativa, es necesario ajustar con mucho cuidado la dosis de cada componente individual en caso de que los pacientes con cirrosis hepática necesiten tratamiento con cilazapril e hidroclorotiazida (ver Sección 4.4)*».

Pacientes de edad avanzada

En el RCP de varios países se utilizaban textos iguales o ligeramente modificados. Dado que no está previsto iniciar el tratamiento con la combinación fija, el CHMP aprobó el texto siguiente: «*En los estudios clínicos, la eficacia y la tolerabilidad del cilazapril y la hidroclorotiazida administrados de forma conjunta fueron parecidas en los pacientes hipertensos tanto ancianos como más jóvenes, aunque los datos farmacocinéticos muestran que el aclaramiento de ambos componentes se reduce en los pacientes ancianos (ver Sección 5.2)*».

Niños

El CHMP coincidió en que el uso de Vascace Plus no está recomendado en los niños.

Sección 4.3 Contraindicaciones

El TAC reconoció el número de contraindicaciones presentes en los RCP de los Estados miembros y explicó que:

- Las contraindicaciones eran a veces *relativas* en lugar de *absolutas*. En algunos RCP, las contraindicaciones relativas aparecían en la Sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales), y no en la Sección 4.3;
- La falta de datos sobre seguridad en grupos concretos de pacientes era la única justificación para la mención de ciertas contraindicaciones;
- Las afecciones para las que Vascace Plus no es el tratamiento recomendado (p. ej., hiperaldosteronismo), aunque no cause daños concretos, aparecen en la lista de ‘contraindicaciones’.

Es más, de acuerdo con las recomendaciones del PhVWP, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina están contraindicados en el segundo y tercer trimestres del embarazo pero no durante el primer trimestre de la gestación ni en la lactancia. El CHMP se mostró de acuerdo en sustituir esta sección del texto «*Embarazo y lactancia (ver Sección 4.6)*» por «*Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)*».

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existían diferencias en algunos detalles entre los Estados miembros en cuanto a las advertencias y precauciones especiales de empleo.

En algunos Estados miembros se había incluido en las advertencias más información respecto al riesgo de hipotensión, hipertensión vascular/estenosis de la arteria renal, trasplante renal, uso en la insuficiencia cardíaca coexistente, anemia, tos, grupos étnicos, aldosteronismo primario y dopaje.

En cuanto a las advertencias y precauciones referentes al cilazapril, el TAC propuso un texto similar al empleado en el RCP recientemente armonizado de Vascace.

El TAC, para respaldar la sección 4.4 propuesta, presentó revisiones de los efectos adversos de los IECA y los diuréticos tiazídicos tomadas de la bibliografía científica disponible:

- Aronson JK (editor). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 2006.

- Sweetman SC (editor), *Martindale: The Complete Drug Reference* 36. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Consultado en sep-nov de 2009)

Algunos RCP contenían advertencias sobre el uso de anestésicos bajo el epígrafe «Hipotensión». El TAC propuso incluir una advertencia independiente sobre este problema en la Sección 4.4.

Insuficiencia renal

El TAC propuso incluir una advertencia relativa a la hipotensión y la insuficiencia renal derivadas del tratamiento combinado con cilazapril e hidroclorotiazida en pacientes con estenosis de la arteria renal. El CHMP pidió al TAC que armonizase el RCP de Vascace Plus con el RCP aprobado de Vascace y aceptó el texto armonizado de este apartado.

Angioedema

El TAC propuso describir los síntomas/signos de angioedema de forma más concisa que en algunos de los RCP vigentes y utilizar el término «*edema orofaríngeo agudo y obstrucción de las vías respiratorias*» (como en la revisión de Meyler). El texto propuesto incluía una frase general sobre el tratamiento de urgencia del angioedema. No se incluyeron recomendaciones terapéuticas específicas, pues los protocolos de tratamiento pueden variar de unos países a otros.

Anafilaxia

Algunos RCP contenían una descripción detallada de los síntomas de la anafilaxia. El texto correspondiente a la anafilaxia propuesto por el TAC y aceptado por el CHMP coincidía con el mencionado en la versión vigente de la FTB de Vascace Plus y con las revisiones de los IECA de Meyler y Martindale.

Trastornos hepáticos

El texto propuesto para los trastornos hepáticos incorporaba toda la información facilitada en la FTB y los RCP nacionales de Vascace Plus, y concordaba con el utilizado en las revisiones de Meyler y Martindale. La observación relativa al mayor riesgo de hipotensión en los pacientes con cirrosis, ya incluida en algunos RCP, estaba respaldada por la revisión de Meyler. El TAC propuso que el texto también incluyera otro comentario sobre el uso de los IECA en los pacientes con cirrosis hepática y ascitis, según la recomendación del CHMP para el RCP armonizado de Vascace en la UE.

Electrólitos séricos

Las alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia, la hiponatremia y la deshidratación están relacionadas principalmente con las tiazidas, mientras que los IECA pueden producir hiperpotasemia. El texto propuesto por el TAC se basaba en las revisiones de los IECA y los diuréticos tiazídicos realizadas por Meyler y coincide con la FTB y la mayoría de los RCP vigentes de Vascace Plus. Algunos RCP recomiendan corregir las alteraciones hidroelectrolíticas antes el inicio del tratamiento. Sin embargo, el TAC no propuso la inclusión de esta advertencia, pues consideraba que estaba implícita en la advertencia que recomendaba controles regulares de la función renal y los electrolitos, que sí se incluye en el RCP propuesto. El CHMP se mostró de acuerdo con este planteamiento.

Gota

La gota figuraba entre las contraindicaciones en algunos RCP de Vascace Plus y se incluía en la Sección 4.4 de casi todos los demás y en la FTB. El TAC propuso incluir una advertencia relativa a la gota en la Sección 4.4.

Es bien sabido que las tiazidas, como grupo, pueden elevar la concentración de ácido úrico (Meyler; Martindale). Sin embargo, una revisión de la bibliografía indica que la hidroclorotiazida en dosis bajas (p. ej., 12,5 mg/día) se asocia solamente a elevaciones mínimas de la concentración sérica de ácido úrico que pueden no tener importancia clínica. Además, la adición de un IECA puede atenuar aún más este efecto. En consecuencia, el TAC sugirió que se incluyera una advertencia sobre el uso de tiazidas en los pacientes con antecedentes de gota, pero no la gota como contraindicación.

Porfiria

La FTB actual y algunos RCP incluían una advertencia relativa al uso de tiazidas en los pacientes con porfiria basada en la advertencia que aparece en la revisión de Martindale. La advertencia quizá esté

basada en las dudas que suscita la reactividad cruzada con las sulfamidas, que se sabe que agravan la porfiria. Sin embargo, la hidroclorotiazida aparece actualmente citada como 'segura' o 'probablemente segura' por varias autoridades (p. ej., European Porphyria Initiative, <http://www.porphyria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrias.asp>, y Drug Data-base for Acute Porphyria, <http://www.drugs-porphyria.com>). En vista de ello, el TAC propuso modificar el texto como sigue: «*Vascace Plus debe utilizarse con precaución en los pacientes con porfiria*».

Perfil lipídico

Varios RCP de Vascace Plus contenían una advertencia referente al efecto de las tiazidas sobre el perfil lipídico.

El CHMP aceptó la propuesta del TAC de incluir este efecto adverso de las tiazidas en la Sección 4.8, pero no en la 4.4.

El CHMP aprobó la mayor parte de la propuesta del TAC, excepto en lo relativo al embarazo. El TAC se mostró de acuerdo con la observación del CHMP, y el texto recomendado por el PhVWP se utilizó como texto armonizado.

Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uno o varios de los RCP locales de Vascace Plus incluyen listados con muchos medicamentos. El número de medicamentos citados en relación con Vascace Plus es considerablemente mayor que el relativo al cilazapril solo, pues se han añadido numerosas moléculas que podrían tener interacciones con la hidroclorotiazida.

El CHMP solicitó al TAC que cotejara esta sección con el RCP armonizado de Vascace en lo que se refiere al componente IECA. Respecto a la hidroclorotiazida, se pidió al TAC que incluyera las posibles interacciones con la digoxina y que completara la lista con fármacos tales como los miorrelajantes no despolarizantes, las sales de calcio, la vitamina D, los anticolinérgicos, la amantidina, los fármacos citotóxicos y la ciclosporina.

El TAC modificó el RCP conforme a la solicitud del CHMP. Se ha actualizado la lista de medicamentos que pueden tener interacciones con el cilazapril o la hidroclorotiazida. La información mencionada acerca de las posibles interacciones y su desenlace ha sido aprobada por el CHMP.

Sección 4.6 Embarazo y lactancia

El RCP propuesto inicialmente por el TAC y la FTB contenían información adicional sobre el uso de los IECA en el primer trimestre del embarazo que suponía una contraindicación de estos medicamentos. Ello se basaba en los resultados de un estudio epidemiológico en el que se constató que la exposición a los IECA limitada al primer trimestre del embarazo se asociaba a un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes, incluidas malformaciones del sistema nervioso central y renales.

El CHMP no estuvo de acuerdo con la postura del TAC. Tras la evaluación y el debate del potencial teratogénico de los IECA, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) llegó a la conclusión de que la contraindicación de los IECA durante el primer trimestre del embarazo no está justificada en vista de las escasas pruebas relativas al riesgo teratogénico.

El CHMP concluyó que la contraindicación durante el primer trimestre del embarazo debía eliminarse de la información del producto de Vascace Plus y que la IP debía actualizarse con el texto recomendado por el PhVWP respecto al embarazo y la lactancia.

El texto propuesto originalmente en relación con la hidroclorotiazida de Vascace Plus ya coincidía con el texto del PhVWP. Por consiguiente, no se ha modificado.

El texto propuesto modificado relativo a la lactancia se ha armonizado con el aprobado para el RCP de Vascace, introduciéndose pequeños cambios para reflejar la combinación de cilazapril + hidroclorotiazida. El CHMP aprobó el texto armonizado.

Sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El texto propuesto concordaba con el utilizado en los RCP locales vigentes de Vascace Plus y era idéntico al propuesto para la versión revisada del RCP armonizado de Vascace en la UE.

El CHMP, teniendo en cuenta que existe un efecto verosímil debido a la acción farmacológica del medicamento que afectaría a la capacidad para conducir, aprobó el texto siguiente: *«Al conducir y manejar máquinas debe tenerse en cuenta que pueden producirse mareos y cansancio ocasionales durante el tratamiento con Vascace Plus (ver secciones 4.4 y 4.8)».*

Sección 4.8 Reacciones adversas

El TAC ha actualizado el resumen propuesto del perfil de seguridad teniendo en cuenta las directrices más recientes y la definición de «frecuencia» usada en los estudios que proporcionaron datos de apoyo. El TAC utilizó los metaanálisis publicados sobre el medicamento administrado en monoterapia y en combinación como base para esta sección.

Los cálculos de la frecuencia se basaron en la proporción de pacientes que habían presentado cada reacción adversa durante los ensayos clínicos de Vascace Plus. Respecto a las RAM que figuraban en el RCP y que no se habían notificado en los ensayos clínicos, la categoría de frecuencia correspondiente se había asignado mediante la ‘regla del 3’ recomendada en las normas del RCP. Se ha incluido la ‘cefalea’ en la lista de RAM atribuibles al cilazapril, a petición del CHMP, en la categoría de ‘frecuentes’. Se ha añadido una nota explicativa en la subsección (c) *Descripción de determinadas reacciones adversas* como sigue: *«La cefalea es un acontecimiento adverso frecuente, aunque su incidencia es mayor en los pacientes que reciben placebo que en los tratados con cilazapril + hidroclorotiazida.»*

Es más, se han unificado los nombres y el orden de las categorías de sistemas orgánicos (SOC) en la información de cilazapril y de hidroclorotiazida conforme al diccionario MedDRA.

La RAM ‘síndrome lupoide’ se cita ahora bajo la categoría Trastornos del sistema inmunológico en ambas subsecciones de la tabla de reacciones adversas (es decir, RAM atribuibles al cilazapril y RAM atribuibles a la HCTZ).

El CHMP aprobó la propuesta del TAC después de armonizar las categorías de frecuencia utilizadas en el RCP de Vascace Plus con las del RCP de Vascace. Según lo solicitado, la RAM «arritmia», que ya aparecía en la tabla de RAM atribuibles al cilazapril, se ha añadido a la tabla de reacciones adversas atribuibles a la hidroclorotiazida.

Sección 4.9 Sobredosis

El TAC propuso instrucciones bastante concisas para el tratamiento de las sobredosis de la combinación de cilazapril/hidroclorotiazida, pues una información demasiado detallada podría no reflejar la situación de cada paciente concreto con sobredosis.

El CHMP reconoció que la parte de esta sección dedicada al cilazapril se había hecho concordar con el RCP aprobado de Vascace. La información sobre la sobredosis de HCTZ concuerda con los RCP de otras combinaciones aprobadas de un IECA con hidroclorotiazida (ramipril/HCTZ). El CHMP aprobó esta sección.

Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas

El texto propuesto para esta sección del RCP armonizado era idéntico al incluido en la FTB.

Presentaba de forma concisa algunos datos importantes sobre estas dos moléculas. Durante la revisión de las publicaciones recientes sobre este tema, no se encontró información nueva sobre el cilazapril que se considerase importante para que los médicos pudieran tratar a sus pacientes con Vascace Plus y que debiera incluirse en este documento. El párrafo ‘Estudios clínicos/de eficacia’ se ha retocado ligeramente para mayor claridad.

El CHMP aprobó el texto armonizado de esta sección.

Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aparte de alguna información adicional sobre la distribución del cilazapril y la hidroclorotiazida, el texto propuesto para esta sección del RCO armonizado era idéntico al incluido en la FTB del TAC. Presentaba de forma concisa algunos datos importantes sobre estas dos moléculas. Durante la revisión de las publicaciones recientes sobre este tema, no se encontró información sobre las propiedades farmacocinéticas del cilazapril y la hidroclorotiazida que se considerase importante para que los médicos pudieran tratar a sus pacientes con Vascace Plus y que debiera incluirse en este documento.

Se ha añadido en la Sección 5.2 información sobre la farmacocinética de la hidroclorotiazida en poblaciones especiales.

El CHMP aprobó el texto armonizado.

Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El texto propuesto por el TAC integraba toda la información contenida en los RCP individuales de los diferentes países. Reflejaba la información relevante sobre los datos preclínicos de seguridad del cilazapril y la hidroclorotiazida.

El CHMP aprobó el texto armonizado.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que

- el objetivo del procedimiento era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado modificar las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Vascace Plus y nombres asociados (ver Anexo I).