

Iarscríbhinn II
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

Baineann an nós imeachta seo le hiarratas a cuireadh isteach de réir Airteagal 10b de Threoir 2001/83/CE (teaghlaim sheasta).

Is capsúl cruá é Rambis agus ainmneacha gaolmhara ina bhfuil raimipril agus fúmaráite biosaprólól i láidreachtaí 2.5 mg + 1.25 mg; 2.5 mg + 2.5 mg; 5 mg + 2.5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg agus 10 mg + 10 mg, faoi seach.

Cuireann raimipriláit, meitibileacht ghníomhach an frithdruaga raimipril, cosc ar an einsím dépheiptídilecarbocsaípeiptíodáis I (comhchiallaigh: einsím thiontaithe angaitheannaine; cionanáis II). I bplasma agus fíochán cataleáin an einsím seo tiontú angaitheannaine I go dtí an tsubstaint soitheach-chrapthach gníomhach angaitheannaine II, chomh maith le miondealú an bradykinin soitheachleatach gníomhach. Laghdú ar fhoirmiú angaitheannaine II agus cosc ar chliseadh bradykinin mar thoradh ar soitheachleatacht. Ós rud é go spreagann angaitheannaine II scaoileadh aldaistéarón freisin, is cúis le raimipriláit laghdú ar tál aldaistéarón.

Is gníomhaire blocála an-roghnach-adrenoceptor é biosaprólól, easpa spreagthach intreach agus gníomhaíocht cobhsaithe scannán ábhartha. Ní thaispeánann sé ach cleamhnas íseal le gabhdóir-béite₂ matáin réidh bronchi agus soithí chomh maith leis na gabhdóirí béite₂ a bhaineann le rialáil meitibileach. Dá bhrí sin, de ghnáth ní bheifí ag súil go mbeidh tionchar ag biosaprólól ar fhriotaíocht an aerbhealaigh agus ar éifeachtaí meitibileach-idirghabhála béite₂. Síneann a béite₁-roghnaíocht níos faide ná an raon dáileog teiripeach.

Ag tús atreorú CHMP, moladh Rambis agus ainmneacha gaolmhara a chur in iúl:

- 2.5 mg + 1.25 mg:

Teiripe ionadaíochta i siondróm corónach ainsealach (in othair le stair ionfharchtadh míócairdiach agus/nó athshuíthlú) agus / nó cliseadh croí ainsealach le feidhm méadailíneach clé systólach laghdaithe in othair fásta atá rialaithe go leordhóthanach le raimipril agus biosaprólól tugtha i gcomhthráth ag an leibhéal dáileog céanna.

- 2.5 mg + 2.5 mg; 5 mg + 2.5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg:

Teiripe ionadaíochta chun cóireáil Hipirtheannas, Hipirtheannas le siondróm corónach ainsealach ann cheana féin (in othair le stair ionfharchtadh míócairdiach agus/nó athshuíthlú) agus / nó cliseadh croí ainsealach le feidhm méadailíneach clé systólach laghdaithe in othair fásta atá rialaithe go leordhóthanach le raimipril agus biosaprólól tugtha i gcomhthráth ag an leibhéal dáileog céanna.

Mar a pléadh níos faide síos, áfach, níl na tásca seo go hiomlán de réir na dtáirgí mona-chomhpháirt údaráithe Tritace agus Concor, toisc nach léirítear 'siondróm corónach ainsealach' san fhoclaíocht tasc do tháirgí comhpháirte mona.

Foráiltear leis an Treoirleáin maidir le forbairt chliniciúil táirgí íocshláinte teaghlaim seasta (EMA/CHMP/158268/2017, 'Treoirleáin FDC' anseo feasta) do chás malartaithe (mar a bhfuil sé beartaithe an táirge íocshláinte teaghlaim seasta a úsáid in othair atá cobhsaithe cheana féin ar na dáileoga is fearr den teaghlaim de na substaintí gníomhacha céanna, ach a riartar ar leithligh, a thógtar ag an eatramh dáileog agus ag an am céanna), go bhfuil feidhm ag na ceanglais seo a leanas:

1. Údar leis an réasúnaíocht cógaseolaíochta agus leighis don chomhcheangal (lena n-áirítear doiciméadú ar úsáid chliniciúil táirgí míochaine ábhartha in éineacht, trí staidéir chliniciúla nó litríocht fhoilsithe, nó meascán den dá rud).

2. An bonn fianaise a bhunú don:

- a. ranníocaíocht ábhartha gach substaint ghníomhach leis an éifeacht theiripeach inmhianaithe (éifeachtúlacht agus/nó sábháilteacht);
- b. riosca sochair dhearfach thar gach teaghlaim dáileog agus láidreachta atá ar fáil sa tásc spriocdhírthe.

Ba cheart treoirlínte theiripeacha a mheas chun an daonra a aithint a bhfuil an táirge íocshláinte teaghlaim seasta de dhíth orthu. Cinnfidh an bonn fianaise atá ar fáil agus comharthaí na monateiripí an tásc theiripeach atá dírithe.

3. Léiriú go mbaineann an fhianaise a chuirtear i láthair leis an táirge íocshláinte teaghlaim seasta a ndéantar an feidhmchlár ina leith (lena n-áirítear léiriú ar iompar cógaiscomhcinéiteach (CC) den chineál céanna, de ghnáth trí bhithchothromaíocht a léiriú, d'fhonn na sonraí a fhaightear le húsáid chomhcheangailte táirgí substaintí gníomhacha aonair a dhruim chun an táirge íocshláinte teaghlaim seasta a úsáid).

Chuir an t-iarratasóir na sonraí seo a leanas i láthair, bunaithe ar ar measadh critéir 1 agus 3 de Threoirlíne FDC thuas a chomhlíonadh:

- Léiriú ar easpa idirghníomhaíochtaí drugaí-drugaí (IDD).
- Moltaí maidir le húsáid chomhcheangailte ó na treoirlínte theiripeacha reatha.
- Sonraí comhoidis ina ndéantar taifead ar úsáid chomhchuingeach ón bPolainn, ón Iodáil agus ón nGearmáin.
- Léiriú ar staidéar PK (staidéar bithchoibhéise (BE) den chineál céanna ar an táirge íocshláinte teaghlaim seasta i gcoinne a shubstaintí gníomhacha aonair a glacadh ag an am céanna.

Chuir an t-iarratasóir na sonraí litríochta agus cliniciúla seo a leanas i láthair freisin mar thaca le critéir 2, a mheas an RMS (PL) ach ní ag an CMS (CZ):

- Staidéir fhoilsithe a léiríonn éifeachtúlacht/sábháilteacht an dá mhona-chomhábhair i monaitheiripe nó ar éifeachtúlacht/sábháilteacht teaghlaim eile de na substaintí gníomhacha ó na haicmí céanna, i.e. béite-bhacóirí agus coscairí einsíme angaitheannaine-athraithe (ACE).
- Staidéar neamh-idirghabhálach breathnóireachta (NT-RAM-BIS-01-19/02) arna dhéanamh ag an iarratasóir.
- Meitea-anailís (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de shé staidéar breathnóireachta neamh-idirghabhála a rinne an t-iarratasóir.

Achoimre fhoriomlán ar an meastóireacht eolaíoch leis an CHMP

Baineann an nós imeachta atreoraithe seo faoi Airteagal 29(4) le feidhmchlár teaghlaim dáileog seasta (FDC) do Rambis (raimipril/biosaprólóil 2.5mg/1.25mg; 2.5mg/2.5mg; 5mg/2.5mg; 5 mg/5mg; 10mg/5mg; 10mg/10mg) capsúl crua agus ainmneacha gaolmhara, a chuirtear i bhfeidhm de réir Airteagal 10b de Threoir 2001/83/CE faoin nós imeachta díláraithe.

raimipril/biosaprólóil 2.5mg/1.25mg; 2.5mg/2.5mg; 5mg/2.5mg; 5 mg/5mg; 10mg/5mg; Tá 10mg/10mg ceadaithe bunaithe ar an gcomhad céanna in iarratais chomhthreomhara.

De réir threoirlíne FDC, ba cheart doiciméadú ar úsáid chliniciúil táirgí míochaine ábhartha i dteannta a sholáthar trí staidéir chliniciúla nó litríocht fhoilsithe, nó meascán den dá rud. Ba cheart go dtacódh na sonraí seo leis an réasúnaíocht maidir le húsáid chomhcheangailte na substaintí gníomhacha, áfach, ní leor fianaise ar úsáid chomhcheangailte ach amháin chun tairbhe/riosca dearfach an teaghlaim a bhunú.

Tá an FDC atá beartaithe beartaithe le haghaidh teiripe ionadaíochta. Sa chás seo, tá sé i gceist an táirge íocshláinte teaghlaim seasta a úsáid in othair atá cobhsaithe cheana féin ar na dáileoga is fearr den teaghlaim de na substaintí gníomhacha céanna, ach a riartar ar leithligh, a thógtar ag an eatramh dáileog agus ag an am céanna. Scoirfidh othair de na táirgí substaintí gníomhacha aonair a thógáil agus teiripe a thionscnamh leis an táirge íocshláinte teaghlaim seasta. Chuige sin, tá bunús breise leis na saincheisteanna a ardaíodh sa nós imeachta atreoraithe, a bhaineann le 1) go ndéanann gach substaint ranníocaíocht ábhartha leis an éifeacht theiripeach inmhianaithe (éifeachtúlacht/sábháilteacht) agus 2) go bhfuil an t-iarhmhéid riosca sochair don teaghlaim dearfach don chomhcheangal sa tásc spriocdhírthe de réir na Treoirlíne maidir le forbairt chliniciúil táirgí íocshláinte teaghlaim seasta (EMA/CHMP/158268/2017), ba chóir údar a thabhairt leis.

Tríd is tríd, meastar go bhfuil údar maith le húsáid chomhchuingeach raimipril agus biosaprólól sna táscá atá beartaithe ó thaobh na cógaseolaíochta agus na míochaine de. Tá roghnú láidreachtaí an táirge FDC atá beartaithe ag teacht le láidreachtaí ceadaithe an dá mhona-chomhábhair.

Thairis sin, tacaítear tuilleadh le fianaise sábháilteachta (chomh maith le húdar a thabhairt leis an réasúnaíocht cógaseolaíochta agus leighis don teaghlaim) leis na sonraí comh-oideas atá ar fáil a fuarthas ón Iodáil, ón bPolainn agus ón nGearmáin, agus de réir Threoirlínte Chumann Eorpach na Cairdeolaíochta (ESC), áit a moltar teaghlaim d'einsím angaitheannaine-converting (ACE)-coscairí agus antagonists gabhdóra béite-adrenergic i gcóireáil hipirtheannas agus hipirtheannas le comhghalrachaí, lena n-áirítear cliseadh croí agus galar corónach artaire.

Measadh go raibh BE idir an táirge teaghlaim seasta beartaithe agus na mona-chomhábhair údaráithe a glacadh ag an am céanna agus tháinig an staidéar DDI a rinne an t-iarratasóir ar an gconclúid nár cheart a bheith ag súil le haon idirghníomhaíochtaí PK idir raimipril agus biosaprólól. Meastar go dtacaíonn na conclúidí seo leis an bpróifíl sábháilteachta cliniciúil ar an FDC.

Ina theannta sin, thug an CHMP faoi deara réamhthorthaí staidéir Fianaise Fíor-Dhomhanda (RWE) a rinneadh chun éifeachtúlacht teiripe comhcheangailte raimipril/biosaprólól a mheas i gcomparáid le raimipril nó monateiripe biosaprólól in othair le hipirtheannas agus galair cardashoithíoch eile. Mar sin féin, toisc nár cuireadh isteach ach tuarascáil ghairid ón staidéar agus nach bhféadfaí conclúid a tharraingt, dá bhrí sin meastar nach bhfuil na réamhthorthaí tacúil amháin.

Chuir staidéar breathnóireachta neamh-idirghabhála féin (NT-RAM-BIS-01-19/0) teorainneacha éagsúla i láthair: ní raibh aon airm chóireála ar leithligh do gach neart, rinneadh othair i lámh biosaprólól a chomh-riaradh le hidreacloiríd nó amlodipine, agus mar sin ní féidir an éifeacht bhreise a eisiáimh agus is féidir claonadh a áireamh i dtorthaí staidéir. Bhí líon na n-ábhar i ngrúpa biosaprólól íseal. Thairis sin, staidéar neamh-íseachta ab ea staidéar NT-RAM-BIS.

Chuir meitea-anailís féin (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de shé staidéar breathnóireachta neamh-idirghabhála teorainneacha éagsúla i láthair freisin: Staidéir BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 níor thaifead dáileoga de raimipril agus biosaprólól. I staidéir le dáileoga taifeadta de dhrugaí frith-hipirtheannasacha (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), ní raibh airm chóireála ar leithligh ann do gach neart. Bhí go leor othar ag baint úsáide as drugaí frith-hipirtheannasacha eile. Níl faisnéis maidir leis an gcineál táirgí a úsáidtear go comhchéimneach ar fáil, áfach, agus mar sin ní féidir an éifeacht bhreise a eisiáimh agus is féidir claonadh a chur san áireamh i dtorthaí staidéir. Ba é an éifeachtúlacht (a shainmhínítear mar luachanna BP níos ísle ná 140 mmHg/90 mmHg) de raimipril/biosaprólól ná 29.5% (95% CI: 27.8 - 31.2) sna staidéir BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. Níor baineadh hipirtheannas rialaithe amach sna staidéir seo, mar ba é 145.4±18.2 mmHg an meán SBP in othair a cóireáladh le raimipril/biosaprólól. Ba é éifeachtúlacht raimipril/biosaprólól 57.5% (95%CI: 55.1 - 59.8) sna staidéir BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Ba é éifeachtúlacht fhoriomlán an raimipril/biosaprólól do staidéir bhreathnóireachta a áiríodh sa mheitea-anailís ná 39.7% (95%CI: 38.3 - 41.2). Tá

comparáid le héifeachtúlacht mona-chomhábhar raimipril agus biosaprólól a riaradh ina n-aonar in easnamh sa staidéar seo.

Ina theannta sin, chuir an t-iarratasóir faisnéis ar fáil ó staidéir fhoilsithe a léirigh éifeachtúlacht/sábháilteacht an dá mhona-chomhábhair i monaitheiripe nó éifeachtúlacht/sábháilteacht teaghlaim eile de na substaintí gníomhacha ó na haicmí céanna i.e. β -bhacóirí agus coscairí ACE.

Mar fhocal scoir, mheas an CHMP an meitea-anailís a cuireadh isteach, an staidéar neamh-idirghabhála agus réamhthorthaí staidéir fianaise fíorfhocail, i gcomhthéacs na staidéar foilsithe a léiríonn éifeachtúlacht/sábháilteacht an dá mhonaiteiripe agus éifeachtúlacht/sábháilteacht teaghlaim eile de na substaintí gníomhacha ón aicme chéanna. Aithníodh gur fhulaing na staidéir a rinneadh ó theorainneacha (e.g. dáileoga nár sonraíodh, nó nach raibh scartha le hairm chóireála, éifeacht as cuimse a d'fhéadfadh a bheith ag cóireálacha eile, méid íseal samplach, torthaí nach raibh dóthain mionsonraithe iontu), agus go raibh torthaí neamhréireach. Mar sin féin, tá éifeacht bhreiseáin coscairí ACE agus béite-bhacóirí seanbhunaithe, agus léirithe sa litríocht, chomh maith le léiriú i gcleachtas cliniúil mar eiseamláir sna treoirlínte teiripeacha. Dá bhrí sin, cé nár soláthraíodh sonraí litríochta maidir le húsáid chomhcheangailte raimipril/biosaprólól, a tógadh i gcomhar leis na sonraí ar an FDC ó na staidéir a rinneadh, lena n-áirítear staidéar BE agus staidéar idirghníomhaíochta drugaí drugaí, measann an CHMP go gceadaíonn na sonraí ranníocaíocht ábhartha gach substainte ghníomhach a bhunú go leordhóthanach leis an éifeacht theiripeach atá ag teastáil (éifeachtúlacht/sábháilteacht) agus éifeachtúlacht agus sábháilteacht an teaghlaim sa léiriú ionadaíochta spriocdhírthe, thar gach teaghlaim dáileog agus láidreachtaí den iarratas.

Bunús le tuairim CHMP

De bharr an mhéid seo a leanas,

- Mheas an Coiste an tarchur faoin Airteagal 29 (4) den Treoir 2001/83/CE.
- Mheas an Coiste iomláine na sonraí a cuireadh isteach agus a cuireadh i láthair ag an iarratasóir i míniú ó bhéal maidir leis na hagóidí a rinneadh mar rioscaí tromchúiseacha a d'fhéadfadh a bheith ann don tsláinte phoiblí.
- Bhí an Coiste den tuairim go raibh bonn fianaise a léiríonn ranníocaíocht ábhartha gach substaint ghníomhach leis an éifeacht theiripeach inmhianaithe agus éifeachtúlacht agus sábháilteacht an chomhcheangail sna tásca spriocdhírthe, bunaithe go leor.

Mar thoradh air sin, measann an Coiste go bhfuil an chothromaíocht idir an tairbhe agus an riosca a bhaineann le Nasolam agus le hainmneacha gaolmhara fabhrach agus, dá bhrí sin, molann sé go ndeonófaí údarú margaíochta/údaruithe margaíochta i ndáil leis na táirgí íocshláinte dá dtagraítear in Iarscríbhinn I den tuairim CHMP, faoi réir na leasuithe comhaontaithe ar fhaisnéis an táirge mar a leagtar amach in Iarscríbhinn III den tuairim CHMP agus faoi réir na mbeart íoslaghdaithe riosca eile mar a thuairiscítear thuas.