

II. melléklet

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Tudományos következtetések

A Vascace Plus és kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A Vascace Plus a cilazapril (egy angiotenzinkovertázenzim-gátló) és a hidroklorotiazid (egy tiazid típusú diuretikum) kombinációjából áll. A Vascace Plus-t olyan, hipertóniában szenvedő betegek kezelésére alkalmazzák, akik nem reagálnak kielégítően az egyes összetevőkre külön-külön.

A Vascace Plus-t felvették azon termékek listájára, amelyek esetében az alkalmazási előírások harmonizálása szükséges, mivel a tagállamok a készítmény engedélyezését illetően eltérő nemzeti határozatokat hoztak. A CHMP a termékinformáció több területén is eltérést azonosított.

4.1. pont Terápiás javallatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alábbi megfogalmazást javasolta harmonizált szöveggént: „*A Vascace Plus olyan hipertóniás betegek kezelésére javallt, akiknek a vérnyomása nem megfelelően kontrollált az önmagában adott cilazaprillal vagy hidroklorotiaziddal, és akik állapota stabilizálódott ezen önálló összetevők ugyanilyen arányban történő alkalmazásának hatására.*”

A Vascace Plus terápiás javallatainak e megfogalmazása számos uniós országban egyezett.

A diuretikumok – mint például a hidroklorotiazid – növelik az ACE-gátlók hatásosságát azáltal, hogy serkentik a renin-angiotenzin rendszert, és így egy sokkal inkább reninfüggő állapot felé tolják el a hipertóniát.

Az ajánlott javallati kör alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja 4, a Roche által szponzorált, 2084 hipertóniás betegen végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatot nyújtott be. Ezen enyhe/középsúlyos hipertóniás (diasztolés vérnyomás ülő helyzetben: 95–115 Hgmm) betegek közül 1027 beteget kezeltek a cilazapril/hidroklorotiazid kombinációval, 453 beteget önmagában adott cilazaprillal, 366 beteget önmagában adott hidroklorotiaziddal, és 238 beteg kapott placebót. E betegek közül 600-an 6 hónapig vagy tovább kapták a cilazapril/hidroklorotiazid kombinációt, és mintegy 200 beteget egy évig vagy annál tovább kezeltek a kombinációval.

E klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeken túl a kombináció hatásosságát 1297 olyan betegen is értékelték, akik a cilazapril monoterápiára vonatkozó új gyógyszer kérelem alkalmával kaptak cilazapril- és kiegészítő hidroklorotiazidkezelést.

A kombináció vérnyomáscsökkentő hatásának értékelése során e vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a hidroklorotiazid cilazaprilhoz történő hozzáadása növeli az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás csökkenésének mértékét.

Az egyik vizsgálatban (protokollszám: N2960C) igazolták, hogy a betegeknél összességében 4,3 Hgmm-rel csökkent az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomásértékük a hidroklorotiazid hozzáadása előtt, és 11,1 Hgmm-rel a hidroklorotiazid hozzáadása után.

Ezenfelül egy hosszú távú, randomizált, vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatot végeztek kimondottan olyan idős betegekként, akik enyhe/középsúlyos hipertóniában szenvedtek. Mindösszesen 214 beteget (életkortartomány: 64–81 év) vontak be ebbe a vizsgálatba. E betegek közül kezdetben 108 beteget kezeltek cilazaprillal, és 106 beteget hidroklorotiaziddal. Közülük 68 beteg reagált a cilazapril monoterápiára, míg 70 beteg a hidroklorotiazid monoterápiára. A 76 nem reagáló beteget kombinációs kezelésben részesítették. A kombinációval kezelt csoportban az antihipertóniás hatás a hosszú távú vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradt, és annak mértéke hasonló volt, mint amit a cilazapril/hidroklorotiazid kezeléskombináció első heteiben megfigyeltek, és nem észlelték tolerancia kialakulását a kezeléssel szemben. A kombináció az antihipertóniás hatásának csúcspontján (azaz 15 Hgmm-nél) sem eredményezte a hipotóniás események előfordulásának növekedését, amely egyébként aggályos lenne idősebb betegek esetében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbá benyújtotta azon közzétett vizsgálatokat, amelyek a cilazapril és a hidroklorotiazid kombinációját értékelték: Pordy és mtsai. (1995; 1994), Martina és mtsai. (1994), Yodfat és mtsai. (1994), és Sanchez (1989).

A CHMP megjegyezte, hogy az ugyanazon adagban adott hatóanyagok szabad kombinációjának helyettesítése az egyidejű alkalmazással kapcsolatos hosszú távú tapasztalat alapján elfogadható javallat. A cilazapril kiegészítése is elfogadható, mivel a hidroklorotiazid adagja alacsony és kezdőadagként alkalmas az ACE-gátlókra nem reagálók kombinációs kezelésére, továbbá rendelkezésre áll néhány adat a cilazapril monoterápiára nem reagálók esetében észlelhető hatásossággal és biztonságossággal kapcsolatban. A CHMP továbbá úgy ítélte meg, hogy a hidroklorotiazid kiegészítése és a hidroklorotiazidra nem reagálók esetében történő alkalmazása nem fogadható el, mivel csak a legmagasabb cilazapriladag áll rendelkezésre a fix kombinációban, de az adagot egy összetevővel kell feltitrálni.

E megfontolások alapján a CHMP a javallat alábbi harmonizált megfogalmazását hagyta jóvá: „*A Vascace Plus olyan hipertóniás betegek kezelésére javallt, akiknek a vérnyomása nem megfelelően kontrollált az önmagában alkalmazott cilazaprillel*”

4.2. pont Adagolás és alkalmazás

Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy 5 mg cilazapril és 12,5 mg hidroklorotiazid nagyobb vérnyomáscsökkenést eredményezett, mint bármelyik összetevő önmagában adva olyan enyhe/középsúlyos hipertóniában szenvedő betegek esetében, akiknek a vérnyomását nem lehetett normalizálni az önmagában alkalmazott cilazaprillel.

A javasolt adag (5 mg cilazapril és 12,5 mg hidroklorotiazid) igazolására a forgalomba hozatali engedély jogosultja számos placebokontrollos, randomizált vizsgálat adatait nyújtotta be. Ezeket a vizsgálatokat úgy végezték, hogy a betegeket véletlenszerűen a számos lehetséges kezelési csoport valamelyikébe osztották be. A kezelési csoportokban 0,5 mg, 1,0 mg vagy 2,5 mg cilazaprilt, illetve 6,25 mg, 12,5 mg vagy 25 mg hidroklorotiazidot alkalmaztak önmagában vagy kombinációban. A legalacsonyabb adag, amely szignifikáns hatást eredményezett a 2,5/6,25 mg-os adag volt. A napi egyszeri adagolásra vonatkozó ajánlás azon a felfedezésen alapul, hogy a látszólag szubterápiás adagú hidroklorotiazid cilazaprillel kombinálva az antihipertóniás hatás erősödéséhez vezet. A kezdőadag megduplázása (5,0 mg cilazapril, 12, 5 mg hidroklorotiazid) a hatásosság további növekedéséhez vezetett.

Az egyedi vizsgálatok elemzése azt sugallta, hogy gyakorlatilag bármilyen cilazapriladaggal együtt alkalmazott 25 mg hidroklorotiazid hasonló hatással bír a vérnyomás tekintetében.

Ezen adatok alapján a napi egyszer alkalmazott 5 mg cilazapril és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja klinikailag ésszerű választás olyan betegek esetében, akiknek a vérnyomása nem normalizálódik a cilazapril monoterápia segítségével.

A CHMP az alábbi harmonizált szöveget fogadta el az adagolásra vonatkozóan: „*A Vascace Plus adagja egy tableta (5,0 mg cilazapril és 12,5 mg hidroklorotiazid), naponta egyszer alkalmazva*”.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az országok többségében a törzsadatlap (Core Data Sheet, CDS) károsodott vesefunkciójú betegekre vonatkozó szövegét alkalmazták az alkalmazási előírás e részében. A CHMP a következőt fogadta el: „*Amennyiben súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében egyidejű diuretikus terápia szükséges, akkor a cilazaprillel együtt történő alkalmazásra inkább valamilyen kacsdiuretikum részesítendő előnyben a tiazid típusú diuretikumokkal szemben. Ezért a Vascace Plus nem ajánlott súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.3. pont).*”

Májcirrózisban szenvedő betegek

A cirrózis/károsodott májfunkciójú betegekre vonatkozó adagolási ajánlások jelentősen eltértek az egyes tagállamok között. Számos országban e betegekre vonatkozóan nem volt információ a 4.2. pontban. Más országokban módosított ajánlást adtak, amelybe beletartoztak a károsodott májfunkciójú betegek, illetve olyan is előfordult, hogy a májkárosodásban szenvedő betegek esetében a gyógyszer alkalmazása ellenjavallt volt.

A májkárosodás, a kardiovaszkuláris funkció és az artériás hipertónia közötti kórélettani összefüggés komplex. A kezelés nehéz és inkább ritka, mivel a cirrózisban szenvedő betegek hajlamosabbak az alacsony vérnyomásra. Vérnyomáscsökkentő szerekkel történő kombinált kezelés ritkán szükséges. Nagyon óvatos kezelésre van szükség a cilazapril terápiás jellemzői miatt, ezért a szöveg a 4.4. pontra vonatkozó kereszthivatkozással egészült ki.

A CHMP a következőt fogadta el: „*Mivel jelentős hipotónia alakulhat ki az ACE-gátlók standard adagjaival kezelt májcirrózisos betegek esetében, minden egyes összetevő adagját külön-külön óvatosan kell feltittrálni, ha a májcirrózisban szenvedő betegek számára cilazaprillal és hidroklorotiaziddal végzett kezelés válna szükségessé (lásd 4.4. pont).*”

Idősek

Az alkalmazási előírásban ugyanazt vagy egy kissé módosított megfogalmazást alkalmaztak számos ország esetében. Mivel nem látható előre, hogy a kezelést fix kombinációval kezdik-e meg, a CHMP az alábbi szöveget hagyta jóvá: „*A klinikai vizsgálatok során az egyidejűleg alkalmazott cilazapril és hidroklorotiazid hatásossága és tolerálhatósága hasonló volt idős és fiatalabb hipertóniás betegek esetében is, bár a farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy idős betegek esetében mindkét összetevő clearance-e csökkent (lásd 5.2. pont).*”

Gyermekek

A CHMP elfogadta, hogy a Vascace Plus alkalmazása gyermekek esetében nem ajánlott.

4.3. pont Ellenjavallatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja tudomásul vette az egyes tagállamok alkalmazási előírásaiban előforduló ellenjavallatokat, és az alábbiak szerint érvelt:

- az ellenjavallatok olykor inkább *relatívnak* és nem *abszolútnak* minősültek. Némely alkalmazási előírásban a relatív ellenjavallatokat a 4.4. pontban (Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések) tárgyalták a 4.3. pont helyett;
- bizonyos ellenjavallatokat csak azért tüntettek fel, mert a speciális betegcsoportokra vonatkozó biztonságossági adatok hiányoztak;
- „ellenjavallatként” tüntettek fel olyan állapotokat (pl. hiperaldoszteronizmus), amelyek esetén a Vascace Plus nem feltétlenül okoz bajt, csak nem minősül ajánlott kezelésnek.

Ezenfelül a PhVWP ajánlásainak megfelelően az angiotenzinkovertázenzim-gátlók a terhesség második és harmadik trimeszterében ellenjavalltak, míg az első trimeszterben és a szoptatás idején a kezelésnek nincs ellenjavallata. A CHMP egyetértett abban, hogy a „*Terhesség és szoptatás (lásd 4.6. pont)*” megfogalmazást ebben a pontban az alábbira változtassák: „*A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4. és 4.6. pont)*”.

4.4. pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések részletességének tekintetében különbségek voltak az egyes tagállamok között.

Néhány tagállam esetében a hipotónia, renovaszkuláris hipertónia/az arteria renalis szűkülete, vesetranszplantáció, egyidejűleg fennálló szívelégtelenség esetén történő alkalmazás, anémia, köhögés, etnikai csoportok, primer aldosteronizmus és doppingolás kockázata tekintetében további információk voltak fellelhetők a figyelmeztetésekre vonatkozó részben.

Ahol a figyelmeztetések és óvintézkedések a cilazaprilre vonatkoztak, a forgalomba hozatali engedély jogosultja hasonló szöveget javasolt, mint amit a nemrégiben harmonizált Vascace esetében alkalmaztak.

A javasolt 4.4. pont alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta az ACE-gátlók és tiazid típusú diuretikumok mellékhatásainak tudományos irodalomban elérhető áttekintését:

- Aronson JK (szerkesztő). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006* (Meyler gyógyszer-mellékhatások: A gyógyszerek nemkívánatos hatásainak és kölcsönhatásainak nemzetközi enciklopédiája 2006).

- Sweetman SC (szerkesztő), *Martindale: The Complete Drug Reference 36.* (Martindale: 36. teljes gyógyszerkompendium) London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Lekérdezés: 2009. szeptember-november)

Néhány alkalmazási előírás a „hipotónia” cím alatt figyelmeztetéseket tartalmazott az anesztetikumok alkalmazásával kapcsolatban. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, hogy erre vonatkozóan külön figyelmeztetést helyezzenek el a 4.4. pontban.

Vesekárosodás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, hogy az arteria renalis szűkületében szenvedő betegeknel a cilazapril és hidroklorotiazid kombinációs terápiából fakadó hipotóniára és vesekárosodásra vonatkozó figyelmeztetéssel egészítsék ki a szöveget.

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy a Vascace Plus alkalmazási előírását igazítsa a Vascace már jóváhagyott alkalmazási előírásához, majd elfogadta ezen albekezdés harmonizált szövegét.

Angioödéma

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy az angioödéma jeleit/tüneteit tömörebben írják le, mint némely jelenlegi alkalmazási előírás, továbbá javasolta az „akut orofaringeális ödéma és légúti obstrukció” kifejezés alkalmazását (amint az a Meyler-könyvben is szerepel). A javasolt szöveg magában foglalta az angioödéma sürgősségi ellátására vonatkozó általános megállapításokat. Specifikus kezelési tanács nem volt benne, mivel a kezelési protokollok országoként eltérhetnek.

Anafilaxia

Némely alkalmazási előírás részletesen leírta az anafilaxia tüneteit. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt és a CHMP által elfogadott, anafilaxiára vonatkozó szöveg összhangban állt a Vascace Plus jelenlegi CDS-ével és az ACE-gátlók Meyler- és Martindale-kiadványokban található áttekintésével.

Májrendellenességek

A májrendellenességekre vonatkozóan ajánlott szöveg tartalmazta az összes olyan információt, amelyet a Vascace Plus-ra vonatkozó CDS és nemzeti alkalmazási előírások magukban foglaltak, és összhangban állt a Meyler- és Martindale-kiadványokban található áttekintések szövegével. Az a megjegyzés, miszerint cirrózisos betegek esetében nagyobb a hipotenzió kockázata, már szerepelt némely alkalmazási előírásban, és ezt a Meyler-kiadvány áttekintése is alátámasztotta. A forgalomba hozatali engedély jogosultja további megjegyzést vett bele a szövegbe, amely az ACE-gátlók cirrózisos és aszciteszes betegek esetében történő alkalmazásával kapcsolatos, ahogyan azt a CHMP a Vascace EU-ban harmonizált alkalmazási előírása esetében is javasolta.

Szérum elektrolitok

Az elektrolit-háztartási zavarok, beleértve a hipokalémiát, hiponatrémiát és dehidrációt főleg a tiazidoknak lehet tulajdonítani, míg az ACE-gátlók hiperkalémiát okozhatnak. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveg alapját a Meyler-kiadvány ACE-gátlókkal és tiazid típusú diuretikumokkal kapcsolatos áttekintése képezte, és ez a szöveg összhangban áll a Vascace Plus-ra vonatkozó CDS és legfrissebb alkalmazási előírások szövegével.

Némely alkalmazási előírás a kezelés megkezdése előtt az elektrolit-háztartási zavarok korrigálását ajánlja. Ugyanakkor a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem javasolja ilyen figyelmeztetés elhelyezését a szövegben, mivel az benne foglaltatik abban a figyelmeztetésben, amely egyébként is megtalálható a javasolt alkalmazási előírásban, miszerint a betegek vesefunkcióját és elektrolitjait rendszeresen ellenőrizni kell. A CHMP egyetértett ezzel a megközelítéssel.

Köszvény

A Vascace Plus-ra vonatkozó egyes alkalmazási előírásokban a köszvény az ellenjavallatok között szerepelt, és több más alkalmazási előírás 4.4. pontjában és a CDS-ben is megtalálható. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, hogy a köszvényre vonatkozóan helyezzenek el figyelmeztetést a 4.4. pontban.

Széles körben ismert, hogy a tiazidok csoportjába tartozó készítmények növelhetik a húgysavszintet (Meyler; Martindale). A szakirodalom áttekintése azonban azt sugallja, hogy kis adag hidroklorotiazid (pl. 12,5 mg/nap) a szérumban húgysavszintjének csupán minimális növekedésével hozható összefüggésbe, amelynek mértéke esetlegesen nem is bír klinikai jelentőséggel. Ezenfelül az ACE-gátló hozzáadása tovább gyengítheti ezt a hatást. Ennek figyelembevételével a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy a szöveg tartalmazzon egy figyelmeztetést, amely a tiazidok köszvényes kórelőzménnyel rendelkező betegek esetében történő alkalmazására vonatkozik, de nem javasolta a köszvény feltüntetését az ellenjavallatok között.

Porfíria

Az aktuális CDS és némely alkalmazási előírás olyan figyelmeztetést tartalmazott, amely a tiazidok porfíriás betegekben történő alkalmazására vonatkozik, és amelynek alapját a Martindale-kiadvány áttekintése képezte. A figyelmeztetés talán azokon az aggályokon alapul, hogy keresztreaktivitás állhat fenn a szulfonamid típusú antibiotikumokkal, amelyek ismertén súlyosbítják a porfíriát. A hidroklorotiazidot azonban jelenleg számos hatáság "biztonságosként" vagy "véltetően biztonságosként" tartja nyilván (pl. European Porphyria Initiative [Európai Porfíria Kezdeményezés] <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; The Drug Data-base for Acute Porphyria [Az akut porfíria gyógyszer-adatbázisa] <http://www.drugs-porphyrria.com>). Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a szöveg módosítását az alábbiak szerint: „A Vascace Plus körültekintően alkalmazandó porfíriás betegek esetében.”

Lipidprofil

Számos, Vascace Plus-ra vonatkozó alkalmazási előírásban szerepelt a tiazid lipidprofilra gyakorolt hatásával kapcsolatos figyelmeztetés.

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával, miszerint a tiazidnak ezt a mellékhatását a 4.8. pontban igen, de a 4.4. pontban ne tüntessék fel.

A CHMP jóváhagyta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett javaslatok többségét, a terhelességre vonatkozók kivételével. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a CHMP megjegyzésével, és a harmonizált szövegbe a PhVWP által ajánlott megfogalmazás került.

4.5. pont Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Számos gyógyszert felsoroltak a Vascace Plus-ra vonatkozóan az egyik vagy akár több nemzeti alkalmazási előírásban. A Vascace Plus esetében a felsorolt gyógyszerek száma jelentősen magasabb volt, mint az önmagában alkalmazott cilazaprilnál, mivel számos olyan molekulát tüntettek fel, amelyeknél a hidroklorotiaziddal potenciális kölcsönhatás gyanítható.

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy az ACE-gátló összetevő vonatkozásában igazítsa ezt a pontot a Vascace harmonizált alkalmazási előírásához. A hidroklorotiazid esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy a lehetséges interakciók között tüntesse fel a digoxint és egészítse ki a felsorolást olyan hatóanyagokkal, mint például a nem depolarizáló izomrelaxánsok, kalciumsók és D-vitamin, antikolinergiás szerek, amantadin, citotoxikus gyógyszerek, ciklosporin.

A CHMP kérését követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja módosította az alkalmazási előírást. Frissítették azon gyógyszerek listáját, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a cilazaprilal vagy a hidroklorotiaziddal. A CHMP jóváhagyta a lehetséges kölcsönhatásokkal és ezek kimenetelével kapcsolatosan adott információkat.

4.6. pont Terhesség és szoptatás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által eredetileg javasolt alkalmazási előírás és CDS néhány olyan további információt tartalmazott a terhesség első trimeszterében alkalmazott ACE-gátlókra vonatkozóan, amelyek az ACE-gátlók alkalmazásának ellenjavallatát képezték. Ennek alapját egy olyan epidemiológiai vizsgálat képezte, amely azt állapította meg, hogy a terhesség első trimeszterére

korlátozott ACE-gátlókkal szembeni expozíció jelentős kongenitális malformációk, mint például központi idegrendszeri és vesemalformációk megnövekedett kockázatával hozható összefüggésbe.

A CHMP nem értett egyet a forgalomba hozatali engedély jogosultjának álláspontjával. Az ACE-gátlók teratogén potenciáljával kapcsolatos áttekintés és vita után a farmakovigilanciai munkacsoport (PhVWP) arra a következtetésre jutott, hogy a teratogén kockázatra utaló korlátozott mennyiségű bizonyíték miatt az ACE-gátlóknak a terhesség első trimeszterében történő alkalmazására vonatkozó ellenjavallat nem indokolt.

A CHMP arra a megállapításra jutott, hogy a terhesség első trimeszterére vonatkozó ellenjavallatot törölni kell a Vascace Plus termékinformációjából, amelyet naprakésszé kell tenni a PhVWP által a terhességgel és a szoptatással kapcsolatosan javasolt szöveg belefoglalásával.

A Vascace Plus hidroklorotiazid összetevőjére vonatkozóan eredetileg javasolt szöveg már összhangban volt a PhVWP megfogalmazásával. Ezért ezt nem változtatták meg.

A szoptatásra vonatkozó, átdolgozott, javasolt szöveget kis változtatással hozzáigazították a Vascace alkalmazási előírásában elfogadott szöveghez. Ez a változtatás azért történt, hogy a szöveg tükrözze, hogy egy cilazapril+hidroklorotiazid kombinációról van szó. A CHMP jóváhagyta a harmonizált szöveget.

4.7. pont A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A javasolt szöveg összhangban volt a Vascace Plus aktuális, nemzeti alkalmazási előírásaiban használt megfogalmazással, és megegyezett a Vascace EU-szerte harmonizált alkalmazási előírásának átdolgozott változata esetében javasolt szöveggel.

Figyelembe véve azt, hogy a gyógyszer farmakológiai hatása alapján hatással lehet a gépjárművezetéshez szükséges képességekre, a CHMP az alábbiakat hagyta jóvá:

„Gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy a Vascace Plus-szal végzett kezelés során alkalomadtán szédülés és fáradtság léphet fel (lásd 4.4. és 4.8. pont).”

4.8. pont Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A legfrissebb iránymutatások és a „gyakoriságnak” a vizsgálatokban történő meghatározása mint alátámasztó bizonyíték figyelembevételével a forgalomba hozatali engedély jogosultja frissítette a biztonságossági profil javasolt összefoglalását.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a pontra vonatkozóan felhasználta a mono- és kombinációs terápiára vonatkozóan közölt metaanalíziseket.

A gyakoriságra vonatkozó számítások azon betegek arányán alapultak, akik valamennyi mellékhatásról beszámoltak a Vascace Plus klinikai vizsgálataiban. Az alkalmazási előírásban felsorolt azon mellékhatásokat, amelyeket nem jelentettek a klinikai vizsgálatok során, az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásban javasolt „3-as szabály” megközelítés alkalmazásával sorolták be a releváns gyakorisági kategóriákba.

A „fejfájás” mellékhatást a cilazaprilnak tulajdonítható mellékhatások listájában tüntették fel, a CHMP kérésének megfelelően a „gyakori” kategóriában. A (c) *Egyes mellékhatások leírása* című alponthan az alábbi magyarázó megjegyzést tüntették fel: *„A fejfájás gyakran jelentett mellékhatás, bár a fejfájás előfordulása nagyobb a placebót kapó betegek körében, mint azoknál, akik cilazapril+hidroklorotiazid kombinációt kapnak.”*

Ezenfelül a szervrendszerek (System Organ Classes, SOC) megnevezését és sorrendjét összhangba hozták a MedDRA-val, a cilazapril és a hidroklorotiazid vonatkozásában is.

A „lupuszhoz hasonló szindróma” nevű mellékhatás a mellékhatások táblázatának mindkét alpontjában (azaz a cilazaprilnak tulajdonítható mellékhatások és a hidroklorotiazidnak tulajdonítható mellékhatások) immár az Immunrendszeri betegségek és tünetek szervrendszerenkénti csoportban van feltüntetve.

A CHMP jóváhagyta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, miután a Vascace Plus alkalmazási előírásában használt gyakorisági kategóriákat harmonizálták a Vascace alkalmazási előírásában használtakkal. A kérésnek megfelelően a cilazaprilnak tulajdonítható mellékhatások

táblázatában feltüntetett „szívritmuszavar” nevű mellékhatást a hidroklorotiazidnak tulajdonítható mellékhatások között is feltüntették.

4.9. pont Túladagolás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kielégítően tömör utasításokat javasolt a cilazapril/hidroklorotiazid kombinációval történő túladagolás kezelésére, mivel a túl részletes információk esetlegesen nem tükröznék megfelelően egy adott, túladagolásban szenvedő beteg állapotát.

A CHMP tudomásul vette, hogy ennek a pontnak a cilazaprilra vonatkozó részét a Vascace jóváhagyott alkalmazási előírásához igazították. A hidroklorotiaziddal történő túladagolásra vonatkozó információ összhangban áll más ACE-gátló és hidroklorotiazid kombinációk (ramipril/hidroklorotiazid) jóváhagyott alkalmazási előírásával. A CHMP jóváhagyta ezt a pontot.

5.1. pont Farmakodinámiás tulajdonságok

A harmonizált címkeszöveg e pontjára vonatkozóan javasolt megfogalmazás megegyezett a CDS-ben található megfogalmazással. Néhány fontos tényről a két molekuláról. A témával kapcsolatos friss publikációk áttekintése után nem találtak olyan új információt a cilazaprilra vonatkozóan, amely lényeges volna azon orvosok számára, akik a betegeiket Vascace Plus-szal kívánják kezelni, és amelyeket bele kellene foglalni a jelen dokumentumba. A „Klinikai/hatásossági vizsgálatok” bekezdést a jobb érthetőség érdekében kissé átfogalmazták.

A CHMP elfogadta az ebben a pontban szereplő harmonizált megfogalmazást.

5.2. pont Farmakokinetikai tulajdonságok

A cilazapril és a hidroklorotiazid eloszlásával kapcsolatos néhány további információtól eltekintve a harmonizált címkeszöveg e pontjára vonatkozóan javasolt megfogalmazás megegyezett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának CDS-ében található megfogalmazással. Néhány fontos tényről a két molekuláról. A témával kapcsolatos friss publikációk áttekintése után nem találtak olyan információt a cilazapril és a hidroklorotiazid farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkozóan, amely lényeges volna azon orvosok számára, akik a betegeiket Vascace Plus-szal kívánják kezelni, és amelyeket bele kellene foglalni a jelen dokumentumba.

Az 5.2. pontban a hidroklorotiazid speciális betegpopulációban érvényes farmakokinetikájával kapcsolatos információt helyeztek el.

A CHMP jóváhagyta a harmonizált szöveget.

5.3. pont A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveg összegezte az egyes országok alkalmazási előírásában szereplő összes információt. Tükrözte a cilazaprillal és a hidroklorotiaziddal kapcsolatos lényeges, nem klinikai biztonságossági adatokra vonatkozó információkat.

A CHMP jóváhagyta a harmonizált szöveget.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Vascace Plus-ra és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.