

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju generali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Vascace Plus u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Vascace Plus huwa kombinazzjoni ta' cilazapril (inibitur tal-eżimi li jikkonvertu l-angjotensina) u hydrochlorothiazide (aġent diġuretiku-thiazide). Vascace Plus jintuża għall-kura tal-pressjoni baxxa f'pazjenti li ma jkunux qed jirrispondu b'mod sodisfaċenti għal kull komponent li jingħata waħdu.

Vascace Plus kien inkluz fil-lista tal-prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott (SPC), minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttiehdu mill-Istati Membri dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodott. Is-CHMP ikkunsidra numru ta' oqsma ta' nuqqas ta' armonija fil-Fuljett ta' Informazzjoni.

Taqsim 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-MAH ippropona l-kliem li ġej bħala test armonizzat: *“Vascace Plus huwa indikat għall-kura tal-pressjoni għolja f'pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod adegwat f'cilazapril waħdu jew b'hydrochlorothiazide waħdu li ġew stabbilizzati fuq il-komponenti individwali li ingħataw fl-istess proporzjon.”*

Dan il-kliem tal-indikazzjonijiet terapewtiċi għal Vascace Plus kien identiku f'haġna mill-pajjiżi tal-UE.

Diġuretiku bħal hydrochlorothiazide itejjeb l-effikaċja tal-inibitur ACE billi jstimula s-sistema renin-angjotensina u jcaqlaq l-istat ta' pressjoni għolja għal kundizzjoni aktar dipendenti fuq ir-renin.

Sabiex jappoġġja l-indikazzjoni proposta, il-MAH ippreżenta 4 provi kliniċi kkontrollati bi placebo li kienu sponsorjati minn Roche u li saru fuq 2,084 pazjent bi pressjoni għolja. Minn dawn il-pazjenti bi pressjoni għolja minn haġfa sa moderata (pressjoni tad-demm diastolika ta' 95 – 115 mm Hg), 1,027 pazjent ġew ikkurati bil-kombinazzjoni ta' cilazapril/hydrochlorothiazide, 453 pazjent b'cilazapril u 366 b'hydrochlorothiazide waħdu u 238 pazjent irċewew placebo. Aktar minn 600 minn dawn il-pazjenti ngħataw il-kombinazzjoni ta' cilazapril/hydrochlorothiazide għal 6 xhur u aktar, u madwar 200 minn dawn il-pazjenti kienu kkurati bil-kombinazzjoni għal sena jew aktar.

Barra mill-pazjenti ta' dawn il-provi kliniċi, l-effikaċja tal-kombinazzjoni ġiet evalwata wkoll f'1,297 pazjent bl-applikazzjoni tal-medicina ġdida tal-monoterapija oriġinali ta' cilazapril (NDA) li kienu kkurati b'cilazapril u bl-aġġuntiv hydrochlorothiazide.

Fl-evalwazzjoni tal-effett ta' tnaqqis tal-pressjoni tad-demm tal-kombinazzjoni, ir-risultati wrew li ż-żieda ta' hydrochlorothiazide ma' reġim ta' cilazapril iżżid it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demm diastolika ta' bilqiegħda (SDBP).

F'waħda mill-provi (protokoll nru N2960C) intwera li l-pazjenti kellhom tnaqqis ġenerali fl-SDBP ta' 4.3 mm Hg qabel iż-żieda ta' hydrochlorothiazide u ta' 11.1 mm Hg wara ż-żieda ta' hydrochlorothiazide.

Barra minn hekk, sar studju b'aktar minn centru wiehed, ta' gruppi parralleli, blinded, randomizzati u fit-tul, speċifikament f'pazjenti anzjani bi pressjoni għolja haġfa sa moderata. Total ta' 214-il pazjent (ta' bejn 1-64 u 1-81 sena) kienu inkluzi f'din il-prova. Minn dawn il-pazjenti 108 kienu ikkurati inizjalment b'cilazapril u 106 pazjenti b'hydrochlorothiazide. Minn dawn, 68 pazjent irrispondew għal monoterapija b'cilazapril u 70 pazjent b'hydrochlorothiazide. Is-76 li ma rrispondewx kienu kkurati b'terapija ta' kombinazzjoni. L-effett kontra l-pressjoni għolja tal-grupp ta' tahlita baqa' jinżamm matul l-istudju fit-tul u kien simili fid-daqs għal dak osservat wara l-ewwel ġimghat ta' terapija kkombinata b'cilazapril/hydrochlorothiazide mingħajr ebda żvilupp ta' tolleranza għat-terapija. Id-daqs tal-effett kontra l-pressjoni għolja tat-tahlita fl-ogħla tagħha (jiġifieri 15 mm Hg) ma wassalx għal inċidenza akbar ta' avvenimenti ta' pressjoni baxxa, li jista' jkun ta' thassib f'pazjenti anzjani.

Ma' dan, il-MAH ippreżenta wkoll studji ppubblikati li evalwaw il-kombinazzjoni ta' cilazapril u hydrochlorothiazide: Pordy *et al* (1995; 1994), Martina *et al* (1994), Yodfat *et al.* 1994), u Sanchez (1989).

Is-CHMP innota li s-sostituzzjoni tal-kombinazzjoni hielsa tas-sustanzi attivi li tinghata fl-istess doża hija indikazzjoni aċċettabbli bbażata fuq l-esperjenza twila ta' użu konkomittanti. Barra minn hekk, zieda fuq cilazapril tista' tkun aċċettata minhabba li d-doża ta' hydrochlorothiazide hija baxxa u adatta bhala doża inizjali fit-terapija ta' kombinazzjoni għal dawk li ma jirrispondux għal ACEI u hemm xi dejta disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà f'dawk li ma jirrispondux għal monoterapija b'cilazapril. Is-CHMP ikkunsidra wkoll li zieda fuq hydrochlorothiazide u għal dawk li ma rrispondewx għal hydrochlorothiazide ma tistax tkun aċċettata minhabba li l-ogħla doża ta' cilazapril biss hija disponibbli fil-kombinazzjoni fissa u d-doża trid tkun titrata 'l fuq b'komponenti singoli.

Is-CHMP, fuq il-bażi ta' dawn il-kunsiderazzjonijiet, awtorizza l-kliem armonizzat li ġej għall-indikazzjoni: *"Vascace Plus huwa indikat għall-kura ta' pressjoni għolja f'pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod adegwat b'cilazapril wahdu"*.

Taqsim 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Diversi provi kliniċi urew li dozi ta' 5 mg cilazapril u ta' 12.5 mg hydrochlorothiazide iġġeneraw tnaqqis akbar fil-pressjoni tad-demem milli kull wiehed mill-komponenti individwali f'pazjenti bi pressjoni għolja hafifa sa moderata li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma setgħetx tiġi normalizzata b'cilazapril wahdu.

Bhala ġustifikazzjoni tad-dożaġġ propost (5 mg cilazapril u 12.5 mg hydrochlorothiazide), il-MAH ippreżenta dejta minn diversi provi randomizzati kkontrollati bi placebo. Dawn saru fuq pazjenti randomizzati għal wiehed mill-gruppi ta' kura possibbli b'dozi ta' cilazapril ta' 0.5 mg, 1.0 mg jew 2.5 mg u dozi ta' hydrochlorothiazide ta' 6.25 mg, 12.5 mg jew 25 mg biss jew f'kombinazzjoni. Id-doża l-aktar baxxa li ġġenerat effett sinifikanti kienet doża ta' 2.5/6.25 mg.

Ir-rakkomandazzjoni għal dożaġġ ta' darba kuljum huwa bbażat fuq is-sejba li doża apparentement subterapewtika ta' hydrochlorothiazide f'kombinazzjoni ma' cilazapril twassal għal potenzjazzjoni tal-effett kontra l-pressjoni għolja.

L-irdupjar tad-doża inizjali (5.0 mg cilazapril 12.5 mg hydrochlorothiazide) irriżulta f'aktar zieda fl-effikaċja.

L-analiżi tal-istudji individwali ssuġġerew li kważi d-dozi kollha ta' cilazapril mogħtija ma' 25 mg hydrochlorothiazide għandhom effett simili fuq l-aktar livell baxx tal-pressjoni tad-demem.

Fuq il-bażi ta' din id-dejta, il-kombinazzjoni ta' cilazapril 5 mg ma' hydrochlorothiazide 12.5 mg, li tinghata darba kuljum, hija għażla klinika razzjonali għal pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tiġix normalizzata b' monoterapija ta' cilazapril.

Is-CHMP awtorizza l-kliem armonizzat li ġej għall-pożoloġija: *"Id-dożaġġ ta' Vascace Plus huwa ta' pillola wahda (5.0 mg cilazapril u 12.5 mg hydrochlorothiazide) li tinghata darba kuljum"*.

Pazjenti b'indeboliment renali:

Il-formolazzjoni tal-kliem tal-Folja ta' Dejta Ewlenija (CDS) għal pazjenti b'funzjoni renali indebolita intużat f'din is-sezzjoni tal-SPCs f'hafna mill-pajjiżi. Is-CHMP adotta dan li ġej: *"Meta terapija diuretiku konkomittanti tkun meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment renali sever, ikun ippreferut diuretiku loop milli diuretiku thiazide sabiex jintuża ma' cilazapril. Għaldaqstant, Vascace Plus mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali sever (ara taqsim 4.3)"*.

Pazjenti b'cirrozi tal-fwied

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għal pazjenti b'cirrozi/funzjoni indebolita tal-fwied varjat b'mod konsiderevoli fost l-Istati Membri. F'bosta pajjiżi, ma kien hemm ebda informazzjoni fis-sezzjoni 4.2 dwar dan il-grupp ta' pazjenti. F'pajjiżi oħrajn, inghatat dikjarazzjoni modifikata li tinkludi wkoll funzjoni tal-fwied indebolita, jew pazjenti b'indeboliment tal-fwied kienu kontra-indikati.

L-assocjazzjoni patopsikoloġika bejn l-indeboliment tal-fwied, il-funzjoni kardjovaskulari u l-pressjoni għolja fl-arterji hija wahda kumplessa. Il-kura hija diffiċli u pjuttost infrewkenti, minhabba li pazjenti b'cirrozi għandhom it-tendenza li jkollhom pressjoni tad-demem baxxa. Il-kura ta' kombinazzjoni b'sustanzi kontra l-pressjoni għolja rari hija meħtieġa. Jeħtieġ li tinghata kura

b'attenzjoni kbira minhabba l-karatteristiċi terapewtiċi ta' cilazapril u żdiedet kross-referenza għat-taqsima 4.4.

Is-CHMP adotta dan li ġej: *“Minhabba li jista' jkun hemm pressjoni ferm baxxa f'pazjenti b'ċirrożi tal-fwied ikkurati b'dożi standard ta' inibituri ACE, hemm bżonn ta' titrazzjoni tad-doża b'attenzjoni ta' kull komponent individwali jekk il-pazjenti b'ċirrożi tal-fwied ikunu jehtieġu kura b'cilazapril u b'hydrochlorothiazide (ara taqsima 4.4)”*.

Pazjenti anzjani

Fl-SPC ta' bosta pajjiżi, intużat l-istess formolazzjoni jew inkella din għet immodifikata kemmxejn. Minhabba li mhuwiex imbassar li tinbeda kura bil-kombinazzjoni fissa, is-CHMP awtorizza dan li ġej: *“Fi studji kliniċi, l-effikaċja u t-tollerabbiltà ta' cilazapril u hydrochlorothiazide mogħtijin fl-istess ħin kienu simili kemm f'pazjenti anzjani kif ukoll f'pazjenti iżgħar fl-età bi pressjoni għolja, għalkemm dejta farmakokinetika turi li t-tneħħija mill-ġisem taż-żewġ komponenti f'pazjenti anzjani tnaqqset (ara taqsima 5.2)”*.

Tfal

Is-CHMP qabel li l-użu ta' Vascace Plus mhuwiex rakkomandat fit-tfal.

Taqsima 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Il-MAH għaraf in-numru ta' kontra-indikazzjonijiet fl-SPCs ta' Stati Membri u spjega li:

- xi kultant, kontra-indikazzjonijiet kienu *relattivi* aktar milli *assoluti*. F'xi SPCs, kontra-indikazzjonijiet relattivi ġew diskussi fit-taqsima 4.4 (Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu), milli fit-taqsima 4.3;
- nuqqas ta' dejta dwar is-sigurtà fi gruppi ta' pazjenti speċifiċi kien l-unika ġustifikazzjoni għall-ejenkar ta' ċerti kontra-indikazzjonijiet;
- kundizzjonijiet li għalihom Vascace Plus mhuwiex il-kura rakkomandata (eż. iperaldosteroniżmu), milli jikkawża ħsara speċifika, huma elenkati bħala 'kontra-indikazzjonijiet'.

Barra minn hekk, skont ir-rakkomandazzjoni tal-PhVWP, inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-anġotensin huma kontra-indikati fit-tieni u fit-tielet trimestri tat-tqala iżda mhux matul l-ewwel trimestru tat-tqala jew treddigh. Is-CHMP qabel li jibdel it-test *“Tqala u treddigh (ara sezzjoni 4.6)”* taht din is-sezzjoni għat-*“Tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara t-taqsimiet 4.4 u 4.6)”*.

Taqsima 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Bejn l-Istati Membri, kienu jeżistu differenzi fil-livell ta' dettall għal twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu.

Għet inkluzja Informazzjoni addizzjonali f'xi Stati Membri fi twissijiet fir-rigward tar-riskju ta' pressjoni baxxa, pressjoni renovaskulari għolja/stenożi renali arterjali, trapjant tal-kliwi, użu f'kollass konkomittanti tal-qalb, anemija, sogħla, gruppi etniċi, aldosteronismu primarju, u doping.

Fejn twissijiet u prekawzjonijiet kienu jikkonċernaw cilazapril, il-MAH ippropona test simili għal dak użat fil-Vascace armonizzat dan l-aħħar.

Il-MAH, biex jappoġġja t-taqsima 4.4 proposta, ippreżenta r-reviżjonijiet ta' effetti avversi ta' inibituri ACE u ta' dijuretiċi ta' thiazide mil-litteratura xjentifika disponibbli:

- Aronson JK (editur). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006* ta' Meyler.
- Sweetman SC (editor), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Accessed Sep-Nov 2009)

Xi SPCs inkludew taht l-intestatura “pressjoni baxxa” twissijiet dwar l-użu ta' anesteżija. Il-MAH ippropona li jinkludi twissijiet separata dwar din il-kwistjoni f' taqsima 4.4.

Indeboliment renali

Il-MAH ippropona li jinkludi twissija dwar il-pressjoni baxxa u indeboliment renali li jirriżulta minn terapija ta' kombinazzjoni b'cilazapril u b'hydrochlorothiazide f'pazjenti bi stenożi renali arterjali.

Is-CHMP talab lill-MAH sabiex jallinja l-SPC għal Vascace Plus mal-SPC approvat ta' Vascace u awtorizza l-formolazzjoni tal-kliem armonizzata għal dan is-subparagrafu.

Anġjoedema

Il-MAH ippropona li jiddeskrivi s-sintomi/sinjali ta' anġjoedema b'mod aktar fil-qosor u preċiż milli f'xi SPCs attwali u sabiex jintuża t-terminu "*edema orofaringeali akuta u ostruzzjoni tal-passaġġi tal-arja*" (bħal fir-reviżjoni ta' Meyler). It-test propost inkluda dikjarazzjoni ġenerali dwar kura ta' emerġenza ta' anġjoedema. Parir speċifiku dwar il-kura ma ġiex inkluz minhabba li l-protokoll ta' kura jistgħu jvarjaw minn pajjiż għal ieħor.

Anafilassi

Xi SPCs inkludew deskrizzjoni dettaljata tas-sintomi ta' anafilassi. It-test propost mill-MAH u approvat mis-CHMP għal anafilassi kien konsistenti mas-CDS attwali ta' Vascace Plus u mar-reviżjonijiet ta' inibituri ta' ACE f'Meyler u Martindale.

Disturbi tal-fwied

It-test propost għal disturbi tal-fwied inkorpora l-informazzjoni kollha li ġiet ipprovduta fis-CDS u fl-SPCs lokali għal Vascace Plus, u kien konsistenti mal-formolazzjoni tal-kliem użata fir-reviżjonijiet f'Meyler and Martindale. Il-kumment dwar ir-riskju ikbar ta' pressjoni baxxa f'pazjenti b'ċirrozi, diġà nkluda f'xi SPCs, ġie appoġġjat bir-reviżjoni ta' Meyler. It-test propost mill-MAH inkluda wkoll kumment addizzjonali dwar l-użu ta' inibituri ta' ACE f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied u axxite, kif issuġġerit mis-CHMP għall-SPC ta' Vascace armonizzat fl-UE.

Elettroliti tas-serum

Disturbi ta' elettroliti li jinkludu hypokalaemia, hyponatraemia u deitrazzjoni huma prinċipalment assoċjati ma' thiazides, filwaqt li inibituri ta' ACE jistgħu jikkawżaw hyperkalaemia. It-test propost mill-MAH kien ibbażat fuq ir-reviżjonijiet ta' Meyler ta' inibituri ta' ACE u dijuretiċi ta' thiazide, u huwa konsistenti mas-CDS u mal-aktar SPCs attwali għal Vascace Plus.

Xi SPCs jirrakkomandaw li disturbi tal-fluwidi u elettroliti għandhom jiġu kkorreġuti qabel tinbeda l-kura. Madankollu, il-MAH ma pproponiex li jinkludi tali twissija għaliex qies li dan huwa implikat fit-twissija li l-pazjenti għandu jkollhom monitoraġġ regolari tal-funzjoni renali u tal-elettroliti li huma inkluzi fl-SPC propost. Is-CHMP qabel ma' approċċ bħal dan.

Gotta

Il-gotta ġiet elenkata bħala kontra-indikazzjoni f'xi SPCs għal Vascace Plus, u ġiet inkluda f'taqsima 4.4 f'hafna mill-oħrajn u fis-CDS Il-MAH ippropona li jinkludi twissijiet separata dwar din il-kwistjoni f'taqsima 4.4.

Huwa magħruf tajjeb li thiazides bħala klassi jistgħu jżidu l-livelli tal-aċidu uriku (Meyler; Martindale). Madankollu, revizzjoni tal-litteratura tissuggerixxi li hydrochlorothiazide ta' doża baxxa (eż. 12.5 mg/jum) huwa assoċjat ma' zieda minima biss fl-aċidu uriku tas-serum, u sa ċertu punt li ma jistgħux ikunu rilevanti klinikament. Barra minn hekk, iż-żieda ta' inibitur ta' ACE tista' żżid l-importanza ta' dan l-effett. Wara li kkunsidra dan, il-MAH issuġġerixxa li jinkludi twissija dwar l-użu ta' thiazides f'pazjenti bi storja ta' gotta, iżda li l-gotta ma tiġix inkluda bħala kontra-indikazzjoni.

Porfirja

Is-CDS attwali u xi SPCs inkludew twissija li tikkonċerna l-użu ta' thiazides f'pazjenti bi porfirja fuq il-bażi ta' twissija f'reviżjoni ta' Martindale. It-twissija tista' tkun ibbażata fuq thassib dwar il-kross-reattività ma' antibijotiċi ta' sulfonamide, li huma magħrufin li jaggravaw il-porfirja. Madankollu, fil-preżent, hydrochlorothiazide huwa elenkat bħala 'sigur' jew 'probabbilment sigur' minn bosta awtoritajiet (eż. European Porphyria Initiative <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; The Drug Data-base for Acute Porphyria <http://www.drugs-porphyrria.com>). Minhabba dan, il-MAH ippropona li jimmodifika l-formolazzjoni tal-kliem kif ġej: "*Vascace Plus għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'porfirja*".

Profil lipidu

Bosta SPCs ta' Vascace Plus kien fihom twissija dwar l-effett ta' thiazide fuq profil tal-lipidi.

Is-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH sabiex din ikun fiha dan l-effett avvers ta' thiazides f'taqsimha 4.8 iżda mhux taht 4.4.

Is-CHMP awtorizza parti l-kbira tal-proposta tal-MAH għajr it-tqala. Il-MAH qabel mal-kumment tas-CHMP u l-formolazzjoni rrakkomandata mill-PhVWP intużat bħala test armonizzat.

Taqsimha 4.5 - Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Hafna prodotti mediċinali ġew elenkati għal Vascace Plus f'wiehej jew f'hafna mill-SPCs lokali. In-numru ta' prodotti għal Vascace Plus huwa ferm ogħla minn dak għal cilazapril wahdu, minhabba li bosta molekuli żdiedu fejn kien hemm suspett ta' interazzjoni potenzjali ma' hydrochlorothiazide.

Is-CHMP talab lill-MAH sabiex jallinja din it-taqsimha mal-SPC armonizzat ta' Vascace fejn għandu x'jaqsa mal-komponent tal-ACEI. Għal hydrochlorothiazide, il-MAH intalab jinkludi l-interazzjonijiet possibbli ma' digoxin u li jimla l-lista bl-aġenti bħalma huma rilassanti tal-muskoli mhux depolarizzanti, imluha tal-kalċju u vitamina D, antikolinergici, amantidine, mediċini ċitotossici, cyclosporine.

Wara t-talba tas-CHMP, l-SPC ġie emendat mill-MAH. Il-lista ta' mediċini li jistgħu jinteraġġixxu jew ma' cilazapril jew ma' hydrochlorothiazide ġiet aġġornata. L-informazzjoni li hija mogħtija dwar l-interazzjonijiet possibbli u r-riżultati tagħhom, ġiet approvata mis-CHMP.

Taqsimha 4.6 - Tqala u Treddigh

L-SPC u CDS inizjalment proposti mill-MAH kienu jinkludu xi informazzjoni addizzjonali dwar l-użu tal-inibituri ACE fl-ewwel trimestru tat-tqala bħala kontra-indikazzjoni għall-inibituri ACE. Dan kien ibbażat fuq riżultati ta' studju epidemjologiku li sab li l-espożizzjoni għall-inibituri ACE ristretta għall-ewwel trimetru tat-tqala kien assoċjat ma' riskju akbar ta' malformazzjonijiet kongenitali kbar inklużi malformazzjonijiet fis-sistema nervuża ċentrali u fil-kliewi.

Is-CHMP ma jaqbilx mal-pożizzjoni tal-MAH. Wara reviżjoni u diskussjoni dwar il-potenzjal tetratoġeniku tal-inibituri ACE, il-Grupp ta' Hidma tal-Farmakoviġilanza (PhVWP) ikkonkluda li l-kontra-indikazzjoni tal-inibituri ACE waqt l-ewwel trimestru tat-tqala mhijiex iġġustifikata minhabba l-evidenza limitata relatata ma' riskju tetratoġeniku.

Is-CHMP ikkonkluda li l-kontra-indikazzjoni waqt l-ewwel trimestru tat-tqala għandha tkun imħassra mill-informazzjoni dwar il-prodott ta' Vascace Plus u l-PI għandha tkun aġġornata sabiex tinkludi l-kliem kif irrakkomandat mill-PhVWP kemm għat-tqala kif ukoll għat-treddigh.

It-test originali propost li jikkonċerna l-komponent ta' hydrochlorothiazide ta' Vascace Plus kien diġà konformi mal-kliem tal-PhVWP. Għalhekk, dan ma nbidilx.

It-test propost rivedut dwar it-treddigh ġie allinjat mal-SPC ma' dak approvat għall-SPC ta' Vascace, b'tidbil żgħir sabiex jirrifletti l-kombinazzjoni ta' cilazapril + hydrochlorothiazide. Is-CHMP awtorizza t-test armonizzat.

Taqsimha 4.7 – Effetti fuq il-hila li ssuq jew li thaddem magni

It-test propost kien konsistenti mal-formolazzjoni tal-kliem użata fl-SPCs lokali attwali għal Vascace Plus, u kien l-istess għal dak propost għall-verżjoni riveduta tal-SPC armonizzat għall-UE għal Vascace.

Is-CHMP, minhabba li hemm effett plawsibbli fuq il-baži tal-azzjoni farmakologika tal-mediċina li taffettwa l-hila biex issuq, awtorizza li ġej: *“Waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni, għandu jkun ikkunsidrat li kultant jista' jkun hemm sturdamenti u għejja waqt il-kura b'Vascace Plus (ara taqsimiet 4.4 u 4.8)”*

Taqsimha 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

Is-sommarju propost tal-profil ta' sigurtà gie aġġornat mill-MAH filwaqt li tqiesu l-linji gwida l-aktar riċenti u d-definizzjoni ta' "frekwenza" użata fl-istudji bħala evidenza ta' appoġġ.

Il-MAH uża l-meta-analizi ippubblikata tal-mono-terapija u terapija ta' kombinazzjoni bħala bazi għal din it-taqsima.

L-estimi tal-frekwenza kienu bbażati fuq il-proporzjoni ta' pazjenti li rrapportaw kull wahda mir-reazzjonijiet avversi waqt il-provi kliniċi ta' Vascace Plus. Għall-ADRs elenkati fl-SPC li ma kinux irrapportati għall-provi kliniċi, il-kategorija tal-frekwenza rilevanti giet assenjata skont il-mod tar-'regola tat-3' irrakkomandat fil-linja ta' gwida tal-SmPC.

L-ADR 'uġiġħ ta' ras' kien inkluż fil-lista tal-ADRs li jistgħu jiġu attribwiti għal cilazapril, kif mitlub mis-CHMP, fil-kategorija 'komuni'. Nota ta' spjegazzjoni giet inkluża fis-subsezzjoni (ċ) *Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżulin* kif ġej: "*L-uġiġħ ta' ras huwa avveniment avvers irrapportat b'mod komuni, għalkemm l-inċidenza tal-uġiġħ ta' ras hija akbar f'pazjenti li jingħataw placebo milli f'dawk li jingħataw cilazapril + hydrochlorothiazide*".

Barra minn hekk, l-ismijiet u l-ordni tas-Sistema tal-Klassifika tal-Ordni (SOCs) giet allinjata għal cilazapril u hydrochlorothiazide skont MedDRA.

L-ADR 'sindromu simili għal-lupus' hija issa elenkata taħt id-Disturbi tas-Sistema Immuni tas-SOC fiż-żewġ subsezzjonijiet tat-tabella tal-ADRs (jiġifieri ADRs li jistgħu ikunu attribwiti għal cilazapril u ADRs li jistgħu ikunu attribwiti għal HCTZ).

Is-CHMP awtorizza l-proposta tal-MAH wara li l-kategoriji tal-frekwenzi użati fl-SPC ta' Vascace Plus ġew armonizzati ma' dawk tal-SPC għal Vascace. Kif mitlub, l-ADR "arythmia", diġà murija fit-tabella ta' ADRs attribwibbli għal cilazapril, żdiedet mat-tabella ta' ADRs attribwibbli għal hydrochlorothiazide.

Taqsima 4.9 – Doża eċċessiva

Il-MAH ippropona struzzjonijiet konċiżi biżżejjed għall-kura ta' doża eċċessiva bil-kombinazzjoni ta' cilazapril/hydrochlorothiazide minhabba li informazzjoni dettaljata wisq tista' ma tirriflettix is-sitwazzjoni ta' pazjent b'doża eċċessiva speċifika.

Is-CHMP irrikonoxxa li l-parti ta' cilazapril ta' din is-sezzjoni giet allinjata mal-SPC ta' Vascace approvat. L-informazzjoni dwar doża eċċessiva ta' HCTZ hija konsistenti ma' SPC ta' kombinazzjonijiet approvati ta' ACEI u hydrochlorothiazide oħrajn (ramipril/HCTZ). Is-CHMP awtorizza din is-sezzjoni.

Taqsima 5.1 – Tagħrif farmakodinamiċi

It-test issuġġerit għal din is-sezzjoni tat-tikketta armonizzata kien identiku għall-formolazzjoni fis-CDS. Ippreżenta b'mod preċiż u fil-qosor xi fatti importanti dwar dawn iż-żewġ molekuli. Ir-reviżjoni ta' pubblikazzjonijiet reċenti dwar dan is-suġġett, informazzjoni ġdida dwar cilazapril, li tqieset rilevanti għat-tobba sabiex jikkuraw lill-pazjenti tagħhom b'Vascace Plus u li għandha tiġi inkluża f'dan id-dokument ma gietx identifikata. Il-paragrafu 'Studji Kliniċi/Effikaċja' gie riformulat kemmxejn għal aktar ċarezza.

Is-CHMP adottat l-formolazzjoni tal-kliem ta' din it-taqsima.

Taqsima 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku

Apparti xi informazzjoni addizzjonali li hija pprovduta dwar id-distribuzzjoni ta' cilazapril u hydrochlorothiazide, it-test issuġġerit għal din is-sezzjoni tat-tikketta armonizzata kien identiku għall-formolazzjoni fis-CDS tal-MAH. Ippreżenta b'mod preċiż u fil-qosor xi fatti importanti dwar dawn iż-żewġ molekuli. Ir-reviżjoni ta' pubblikazzjonijiet reċenti dwar din l-informazzjoni topika dwar il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' cilazapril u hydrochlorothiazide, li tqieset rilevanti għat-tobba sabiex jikkuraw lill-pazjenti tagħhom b'Vascace Plus u li għandha tiġi inkluża f'dan id-dokument, ma gietx identifikata.

Informazzjoni dwar il-farmakokinetiċi ta' hydrochlorothiazide f'popolazzjonijiet speċjali ġiet miżjuda mas-sezzjoni 5.2.

Is-CHMP awtorizza il-formolazzjoni tal-kliem:

Taqsim 5.3 – Dejta dwar is-sigurtà preklinika

Il-formolazzjoni proposta mill-MAH integrat l-informazzjoni kollha pprovduta fl-SPCs individwali f'pajjiżi differenti. Irriflettiet l-informazzjoni rilevanti dwar id-dejta tas-sigurtà mhux klinika b'cilazapril u hydrochlorothiazide.

Is-CHMP awtorizza il-formolazzjoni tal-kliem.

Raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif

Billi

- l-iskop tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar, u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew evalwati fuq il-bażi ta' dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat

Is-CHMP irrakkomanda l-emenda fl-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għaliha huma stabbiliti s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif fl-Anness III għal Vasce Plus u ismijiet assoċjati (ara Anness I).