

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Vascace Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

Preparat Vascace Plus zawiera skojarzenie substancji czynnych: cilazaprylu (inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę) i hydrochlorotiazydu (diuretyk tiazydowy). Preparat Vascace Plus stosuje się w leczeniu nadciśnienia u pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na żadną z tych substancji stosowanych w monoterapii.

Preparat Vascace Plus uwzględniono w wykazie produktów, których charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) podlega ujednoliceniu z powodu różnorodnych decyzji państw członkowskich, podejmowanych na szczeblu krajowym, dotyczących dopuszczenia tego produktu do obrotu. CHMP rozpatrzył szereg obszarów, które wymagały ujednolicenia w informacji o produkcie.

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował następujące sformułowanie ujednoliconego tekstu: „*Produkt Vascace Plus jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą cilazaprylu w monoterapii lub hydrochlorotiazydu w monoterapii i u których uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego po podawaniu poszczególnych składowych w takich samych ilościach*”.

Ta treść punktu dotyczącego wskazań do stosowania preparatu Vascace Plus była jednakowa w wielu krajach UE.

Lek o działaniu diuretycznym, taki jak hydrochlorotiazyd, zwiększa skuteczność inhibitora ACE poprzez pobudzanie układu renina-angiotensyna i zmianę nadciśnienia tętniczego na stan bardziej zależny od reniny.

Na poparcie proponowanego wskazania podmiot odpowiedzialny przedstawił 4 badania kliniczne z grupą kontrolną placebo sponsorowane przez firmę Roche, do których włączono 2 084 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wśród tych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego (rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej 95–115 mm Hg), 1 027 pacjentów było leczonych skojarzeniem cilazaprylu z hydrochlorotiazydem, 453 pacjentów samym cilazaprylem, 366 samym hydrochlorotiazydem, a 238 pacjentów otrzymywało placebo. U ponad 600 z tych pacjentów stosowano terapię skojarzoną cilazaprylem i hydrochlorotiazydem przez okres 6 miesięcy i dłuższy, a u około 200 z nich takie leczenie stosowano przez okres jednego roku lub dłuższy. Oprócz pacjentów z tych badań klinicznych, skuteczność terapii skojarzonej oceniono także u 1 297 pacjentów z grupy monoterapii cilazaprylem z badania przedstawionego na poparcie pierwszego wniosku o zatwierdzenie tego leku, którzy byli leczeni cilazaprylem z dodatkiem hydrochlorotiazydu. Podczas oceny wpływu obniżającego ciśnienie tętnicze terapii skojarzonej wyniki tych badań wskazały, że dodanie hydrochlorotiazydu do schematu leczenia cilazaprylem prowadzi do większego obniżenia rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej. Jedno badanie (protokół nr N2960C) wykazało, że pacjenci mieli ogólne obniżenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 4,3 mm Hg przed dodaniem hydrochlorotiazydu i o 11,1 mm Hg po dodaniu hydrochlorotiazydu.

Ponadto przeprowadzono długoterminowe wieloośrodkowe badanie z randomizacją prowadzone metodą ślepej próby w grupach równoległych z włączeniem specjalnej grupy pacjentów w podeszłym wieku, z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego. Do tego badania włączono ogółem 214 pacjentów (w wieku 64–81 lat). U 108 z tych pacjentów stosowano wstępnie cilazapryl, a u 106 – hydrochlorotiazyd. Odpowiedź na monoterapię cilazaprylem uzyskano u 68 pacjentów, a na monoterapię hydrochlorotiazydem – u 70 pacjentów. U 76 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, zastosowano terapię skojarzoną. W grupie leczenia skojarzonego wpływ obniżający nadciśnienie utrzymał się przez cały czas trwania tego badania długoterminowego i miał podobną

wielkość co wpływ obserwowany po pierwszych tygodniach terapii skojarzonej cilazaprylem i hydrochlorotiazydem bez rozwoju tolerancji na leczenie. Największy wpływ obniżający ciśnienie w przypadku terapii skojarzonej (tzn. 15 mm Hg) nie wiązał się ze wzrostem częstości występowania incydentów hipotensyjnych, które mogą mieć znaczenie u osób w podeszłym wieku.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił także opublikowane badania, w których oceniono terapię skojarzoną cilazaprylem i hydrochlorotiazydem: Pordy i *wsp.* (1995; 1994), Martina i *wsp.* (1994), Yodafat i *wsp.* (1994) i Sanchez (1989).

CHMP zwrócił uwagę, że można zaakceptować zastąpienie wolnego skojarzenia substancji czynnych podawanych w takiej samej dawce na podstawie długiego doświadczenia w terapii skojarzonej. Można także zatwierdzić leczenie uzupełniające do leczenia cilazaprylem, ponieważ dawka hydrochlorotiazydu jest niska i odpowiednia jako wstępna dawka w leczeniu skojarzonym u osób nieodpowiadających na leczenie za pomocą inhibitora ACE i dostępne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u osób nieodpowiadających na monoterapię cilazaprylem. CHMP uznał również, że nie można zatwierdzić leczenia uzupełniającego do leczenia hydrochlorotiazydem i u osób nieodpowiadających na stosowanie hydrochlorotiazydu w monoterapii, ponieważ gotowy preparat złożony zawiera tylko największą dawkę cilazaprylu, a dawki poszczególnych składowych powinny być ustalane stopniowo.

Na podstawie tych uzgodnień CHMP zatwierdził następujące ujednolicone sformułowanie dotyczące wskazania: „*Preparat Vascace Plus jest wskazany w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane przez stosowanie cilazaprylu w monoterapii*”.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że cilazapryl w dawce 5 mg z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg prowadzą do większego obniżenia ciśnienia tętniczego, niż każda z tych substancji oddzielnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego, u których nie uzyskano normalizacji ciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii cilazaprylem.

Aby uzasadnić proponowane dawkowanie (5 mg cilazaprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu), podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki wielu badań z randomizacją i grupą kontrolną placebo. W tych badaniach pacjenci byli losowo przydzieleni do jednej z wielu możliwych grup leczenia, w których dawki cilazaprylu wynosiły odpowiednio 0,5 mg, 1,0 mg lub 2,5 mg, a hydrochlorotiazydu – 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Najniższa dawka, która wywarła znaczący wpływ, wynosiła 2,5/6,25 mg.

Zalecenie dawkowania raz na dobę jest oparte na odkryciu, że wyraźnie subterapeutyczna dawka hydrochlorotiazydu w skojarzeniu z cilazaprylem prowadzi do zwiększenia działania przeciwnadciśnieniowego.

Podwojenie wstępnej dawki (5,0 mg cilazaprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) prowadziło do dalszego wzrostu skuteczności.

Analiza poszczególnych badań wykazała, że w rzeczywistości wszystkie dawki cilazaprylu podane z 25 mg hydrochlorotiazydu mają podobny wpływ na spadek ciśnienia tętniczego.

Na podstawie tych danych uznano, że terapia skojarzona cilazaprylem 5 mg z hydrochlorotiazydem 12,5 mg podawanymi raz na dobę jest racjonalnym wyborem klinicznym u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie ulega normalizacji podczas monoterapii cilazaprylem.

CHMP przyjął następujące ujednolicone sformułowanie dotyczące dawkowania: „*Dawka preparatu Vascace Plus to jedna tabletka (5,0 mg cilazaprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) podawana raz na dobę*”.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

W większości państw w tym punkcie ChPL zamieszczono sformułowanie zgodne z dokumentacją CDS (ang. Core Data Sheet) w odniesieniu do pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. CHMP przyjął następujące sformułowanie: „*W przypadku, gdy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek potrzebne jest skojarzone leczenie diuretykami, preferowane jest stosowanie w skojarzeniu z cilazaprylem raczej diuretyków pętlowych niż tiazydowych. Dlatego też produkt Vascace Plus nie jest zalecany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3)*”.

Pacjenci z marskością wątroby

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z marskością/zaburzeniami funkcji wątroby w poszczególnych państwach członkowskich znacznie się różniły. W kilku krajach w punkcie 4.2 nie było żadnych informacji na temat tej grupy pacjentów. W innych państwach podano zmienione twierdzenie dotyczące także zaburzeń czynności wątroby lub zamieszczono przeciwwskazanie u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby.

Związek patofizjologiczny pomiędzy zaburzeniami funkcji wątroby, czynnością układu sercowo-naczyniowego i nadciśnieniem tętniczym jest złożony. Leczenie jest trudne i raczej rzadko stosowane, ponieważ pacjenci z marskością wątroby mają z reguły niskie ciśnienie tętnicze. Rzadko konieczna jest terapia skojarzona lekami przeciwnadciśnieniowymi. Z uwagi na właściwości terapeutyczne cilazaprylu leczenie należy prowadzić bardzo ostrożnie, dlatego też dodano odniesienie do punktu 4.4. CHMP zatwierdził następujące sformułowane: „*Ponieważ u pacjentów z marskością wątroby leczonych standardowymi dawkami inhibitorów ACE może dochodzić do istotnego niedociśnienia tętniczego, w przypadkach, gdy pacjenci z marskością wątroby będą wymagać leczenia cilazaprylem z hydrochlorotiazydem, należy ostrożnie ustalać dawkę poszczególnych składników (patrz punkt 4.4)*”.

Osoby w podeszłym wieku

W ChPL wielu krajów zastosowano takie samo lub w niewielkim stopniu zmienione sformułowanie. Ponieważ nie przewiduje się rozpoczynania leczenia za pomocą gotowego złożonego preparatu, CHMP zatwierdził następujące sformułowanie: „*W badaniach klinicznych skuteczność i tolerancja cilazaprylu i hydrochlorotiazydu podawanych jednocześnie była podobna u osób w podeszłym wieku i u młodszych pacjentów, chociaż dane farmakokinetyczne wskazują, że klirens obu składników w organizmie osób w podeszłym wieku jest zmniejszony (patrz punkt 5.2)*”.

Dzieci

CHMP uzgodnił, że stosowanie preparatu Vascace Plus nie jest zalecane u dzieci.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

Podmiot odpowiedzialny uznał wiele przeciwwskazań z ChPL państw członkowskich i wyjaśnił, że:

- przeciwwskazania są czasem bardziej *względne* niż *bezwzględne*; w niektórych ChPL przeciwwskazania względne zostały omówione w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), a nie w punkcie 4.3;
- jedynym uzasadnieniem zamieszczenia niektórych przeciwwskazań jest brak danych dotyczących bezpieczeństwa w specjalnych grupach pacjentów;
- jako przeciwwskazania wymieniono choroby, w których preparat Vascace Plus nie jest zalecanym leczeniem (np. hiperaldosteronizm), a nie lekiem wywołującym szczególne zaburzenia.

Ponadto, zgodnie z zaleceniami Grupy Roboczej ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PhVWP), inhibitory enzymów przekształcających angiotensynę są przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży, lecz nie w pierwszym trymestrze ciąży i w okresie laktacji. CHMP uzgodnił zmianę tekstu „*Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6)*” w tym punkcie na „*Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6)*”.

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania różnice pomiędzy państwami członkowskimi dotyczyły stopnia dokładności opisu.

W niektórych państwach członkowskich w ostrzeżeniach zamieszczono dodatkowe informacje dotyczące ryzyka niedociśnienia tętniczego, nadciśnienia naczyniowo-nerkowego/zwężenia tętnicy nerkowej, przeszczepu nerek, stosowania we współistniejącej niewydolności serca, niedokrwistości, kaszlu, w różnych grupach etnicznych, pierwotnym aldosteronizmie i narkomanii.

W przypadku ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących cilazaprylu podmiot odpowiedzialny zaproponował tekst podobny do zastosowanego w ostatnio ujednoliconej dokumentacji preparatu Vascace.

Na poparcie proponowanej treści punktu 4.4 podmiot odpowiedzialny przedstawił przeglądy działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów ACE i diuretyków tiazydowych z dostępnej literatury naukowej:

- Aronson JK (redaktor). *praca Meylera: „Działania niepożądane leków: Międzynarodowa encyklopedia działań niepożądanych leków i interakcji 2006” (Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006).*
- Sweetman SC (redaktor), *Martindale: „36. encyklopedyczny spis leków” (The Complete Drug Reference 36).* London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Dostęp: wrzesień-listopad 2009)

W niektórych ChPL pod nagłówkiem „niedociśnienie tętnicze” zamieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania środków znieczulających. Podmiot odpowiedzialny zaproponował zamieszczenie oddzielnego ostrzeżenia dotyczącego tej kwestii w punkcie 4.4.

Zaburzenia czynności nerek

Podmiot odpowiedzialny zaproponował zamieszczenie ostrzeżenia dotyczącego zaburzeń czynności nerek wynikających z terapii skojarzonej cilazaprylem i hydrochlorotiazylem u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego, aby dostosować ChPL dla preparatu Vascace Plus do zatwierdzonej ChPL dla preparatu Vascace i zatwierdził ujednolicony tekst tego podpunktu.

Obrzęk naczynioruchowy

Podmiot odpowiedzialny zaproponował opisanie objawów podmiotowych/przedmiotowych obrzęku naczynioruchowego w bardziej zwięzły sposób niż w niektórych aktualnie zatwierdzonych ChPL i zastosowanie terminu „ostry obrzęk jamy nosowo-gardłowej i obturacja dróg oddechowych” (zgodnie z przeglądem Meylera). Zaproponowany tekst zawierał ogólne twierdzenie dotyczące leczenia doraźnego w obrzęku naczynioruchowym. Nie zamieszczono szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia, ponieważ protokoły postępowania w poszczególnych państwach mogą się różnić.

Reakcja anafilaktyczna

W niektórych ChPL zamieszczono szczegółowy opis objawów reakcji anafilaktycznej. Tekst dotyczący reakcji anafilaktycznej proponowany przez podmiot odpowiedzialny i zatwierdzony przez CHMP był zgodny z obecną dokumentacją CDS dotyczącą preparatu Vascace Plus i przeglądami inhibitorów ACE w pracach Meylera i Martindale'a.

Choroby wątroby

Proponowany tekst dotyczący chorób wątroby zawierał wszystkie informacje przedstawione w dokumentacji CDS oraz w zatwierdzonych w poszczególnych państwach ChPL dla preparatu Vascace Plus i był zgodny ze sformułowaniami zastosowanymi w pracach przeglądowych Meylera i Martindale'a. Komentarz dotyczący większego ryzyka niedociśnienia tętniczego u pacjentów z marskością wątroby już zamieszczony w niektórych ChPL znalazł poparcie w przeglądzie Meylera. Tekst zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny zawierał także dodatkowy komentarz dotyczący stosowania inhibitorów ACE u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem zgodnie z sugestią CHMP w odniesieniu do ujednoliconej treści ChPL dla preparatu Vascace w UE.

Stężenie elektrolitów w osoczu

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hiponatremia i odwodnienie są głównie związane ze stosowaniem tiazydów, podczas gdy inhibitory ACE mogą wywołać hiperkaliemię. Tekst zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny został oparty na przeglądzie Meylera dotyczącym inhibitorów ACE i diuretyków tiazydowych i jest zgodny z dokumentacją CDS i większością aktualnie zatwierdzonych ChPL dla preparatu Vascace Plus.

W niektórych ChPL przed włączeniem leczenia zalecono wyrównanie zaburzeń elektrolitowych. Jednakże podmiot odpowiedzialny nie zaproponował zamieszczenia takiego ostrzeżenia, ponieważ uznał, że jest ono zawarte w ostrzeżeniu informującym o potrzebie regularnego monitorowania parametrów czynności nerek i stężeń elektrolitów u leczonych pacjentów, które zostało zamieszczone w proponowanej ChPL. CHMP zgodził się z takim podejściem.

Dna

W niektórych ChPL dla preparatu Vascace Plus dna została wymieniona jako przeciwwskazanie do stosowania, ale w większości pozostałych ChPL i w dokumentacji CDS została ona ujęta w punkcie 4.4. Podmiot odpowiedzialny zaproponował włączenie ostrzeżenia dotyczącego dny w punkcie 4.4. Powszechnie wiadomo, że tiazydy jako klasa leków mogą podwyższać stężenie kwasu moczowego (Meyler; Martindale). Przegląd piśmiennictwa sugeruje jednak, że stosowanie niskich dawek hydrochlorotiazydu (np. 12,5 mg/dobę) wiąże się z jedynie minimalnym podwyższeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy do rozmiarów, które nie muszą być istotne klinicznie. Ponadto dodanie inhibitora ACE może dalej łagodzić ten wpływ. Biorąc powyższe pod uwagę, podmiot odpowiedzialny zasugerował włączenie ostrzeżenia dotyczącego stosowania tiazydów u pacjentów, u których rozpoznano wcześniej dnę, ale niewymienianie dny jako przeciwwskazania.

Porfiria

W obecnej dokumentacji CDS i niektórych ChPL zamieszczono ostrzeżenie dotyczące stosowania tiazydów u pacjentów z porfirią na podstawie ostrzeżenia w przeglądzie Martindale'a. Ostrzeżenie może być oparte na obawach dotyczących reaktywności krzyżowej z antybiotykami sulfonamidowymi, o których wiadomo, że zaostrzają porfirię. Jednak hydrochlorotiazyd jest obecnie wymieniany jako „bezpieczny” lub „prawdopodobnie bezpieczny” przez wiele instytucji (np. European Porphyria Initiative [europejska inicjatywa na rzecz porfirii] <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; The Drug Database for Acute Porphyria [baza danych o lekach stosowanych w ostrej porfirii] <http://www.drugs-porphyrria.com>). Biorąc to pod uwagę podmiot odpowiedzialny zaproponował zmianę sformułowania w następujący sposób: „*Należy zachować ostrożność przy stosowaniu preparatu Vascace Plus u pacjentów z porfirią*”.

Profil lipidowy

W wielu ChPL dla preparatu Vascace Plus zamieszczono ostrzeżenie dotyczące wpływu tiazydu na profil lipidowy.

CHMP zgodził się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą zamieszczenia informacji o tym działaniu niepożądanym tiazydów w punkcie 4.8., ale nie w punkcie 4.4.

CHMP zatwierdził większość z propozycji podmiotu odpowiedzialnego oprócz tej dotyczącej ciąży. Podmiot odpowiedzialny zgodził się z komentarzem CHMP i jako ujednolicony tekst zastosowano sformułowanie zalecone przez PhVWP.

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczych lub kilku ChPL dla preparatu Vascace Plus zatwierdzonych w poszczególnych państwach wymieniono wiele produktów leczniczych wchodzących w interakcje z tym produktem leczniczym. Liczba produktów w przypadku preparatu Vascace Plus jest znacznie wyższa niż w przypadku samego cilazaprylu, ponieważ dodano wiele substancji, które podejrzewa się o możliwe interakcje z hydrochlorotiazydem.

W odniesieniu do składnika inhibitor ACE CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o dostosowanie tego punktu do ujednoliconej ChPL dla preparatu Vascace. W odniesieniu do hydrochlorotiazydu zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o zamieszczenie informacji o możliwych interakcjach z digoksyną i uzupełnienie wykazu o takie środki jak: niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie, sole wapnia i witamina D, leki przeciwocholinergiczne, amantadyna, leki cytotoksyczne, cyklosporyna.

W związku z wnioskiem CHMP podmiot odpowiedzialny wprowadził zmiany do ChPL. Uaktualniono wykaz leków, które mogą wchodzić w interakcje albo z cilazaprylem, albo z hydrochlorotiazydem. Podana informacja dotycząca możliwych interakcji oraz ich skutków została przyjęta przez CHMP.

Punkt 4.6 Ciąża i laktacja

We wstępnie zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny ChPL i dokumentacji CDS zawarto pewne dodatkowe informacje dotyczące stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży jako przeciwwskazanie do ich stosowania. Były one oparte na wynikach badania epidemiologicznego, w którym wykazano, że ekspozycja na inhibitory ACE ograniczona do pierwszego trymestru ciąży wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych wad wrodzonych, w tym wad ośrodkowego układu nerwowego i nerek.

CHMP nie zgodził się ze stanowiskiem podmiotu odpowiedzialnego. Po ocenie i dyskusji dotyczącej potencjału teratogenności inhibitorów ACE Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PhVWP) uznała, że przeciwwskazanie do stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży jest nieuzasadnione, biorąc pod uwagę ograniczone dowody związane z ryzykiem wpływu teratogennego.

CHMP uznał, że z informacji o produkcie należy usunąć przeciwwskazanie do stosowania preparatu Vascace Plus w pierwszym trymestrze ciąży oraz że należy dokonać aktualizacji informacji o produkcie, zamieszczając sformułowanie zalecone przez PhVWP w odniesieniu do ciąży i laktacji. Pierwotnie zaproponowany tekst dotyczący składnika hydrochlorotiazyd preparatu Vascace Plus był już zgodny ze sformułowaniem zaleconym przez PhVWP. W związku z tym nie został on zmieniony. Poprawiony proponowany tekst dotyczący karmienia piersią był zgodny z tym zatwierdzonym w ChPL dla preparatu Vascace z niewielkimi zmianami wprowadzonymi dla odzwierciedlenia skojarzenia cilazaprylu z hydrochlorotiazdem. CHMP zatwierdził ujednolicony tekst.

Punkt 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zaproponowany tekst był zgodny ze sformułowaniem zastosowanym w zatwierdzonych w poszczególnych państwach ChPL dla preparatu Vascace Plus i taki sam jak proponowany w poprawionej, ujednoliconej w UE wersji ChPL dla preparatu Vascace.

Uznając wiarygodność wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów na podstawie działania farmakologicznego leku. CHMP przyjął następujące sformułowanie: „*Przy prowadzeniu pojazdów i obsługiowaniu maszyn należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia za pomocą preparatu Vascace Plus mogą czasem występować zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkty 4.4 i 4.8)*”.

Punkt 4.8 Działania niepożądane

Podmiot odpowiedzialny uaktualnił proponowane podsumowanie profilu bezpieczeństwa z uwzględnieniem jako dowodów popierających najnowszych wytycznych i definicji „częstości występowania” stosowanych w badaniach.

Jako podstawę tego punktu podmiot odpowiedzialny wykorzystał opublikowane metaanalizy dotyczące monoterapii i leczenia skojarzonego.

Szacunki dotyczące częstości opierały się na odsetkach pacjentów zgłaszających każde działanie niepożądane w czasie badań klinicznych dotyczących oceny preparatu Vascace Plus. Wymienione w ChPL działania niepożądane, które nie były zgłaszane w badaniach klinicznych, przypisano do odpowiedniej kategorii częstości występowania poprzez zastosowanie „reguły 3” zalecanej w wytycznych dotyczących ChPL.

Na wniosek CHMP działanie niepożądane „ból głowy” zostało zamieszczone w wykazie działań niepożądanych przypisywanych cilazaprylowi w kategorii „często”. W podpunkcie (c) *Opis wybranych działań niepożądanych* zamieszczono zapis wyjaśniający o następującym brzmieniu: „*Ból głowy jest często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, chociaż występowanie bólu głowy jest częstsze u pacjentów otrzymujących placebo, niż u osób leczonych cilazaprylem z hydrochlorotiazdem*”.

Ponadto nazwy i kolejność klas narządów i układów SOC dla cilazaprylu i hydrochlorotiazdu dostosowano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Działanie niepożądane „objawy toczniopodobne” jest obecnie zamieszczone w kategorii SOC „Choroby układu odpornościowego” w obu podpunktach tabeli działań niepożądanych (tzn. działania niepożądane związane ze stosowaniem cilazaprylu i działania niepożądane związane ze stosowaniem hydrochlorotiazdu).

Po ujednoliceniu kategorii częstości występowania zastosowanych w ChPL dla preparatu Vascace Plus z kategoriami z ChPL dla preparatu Vascace CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego. Zgodnie z zaleceniem działanie niepożądane „zaburzenia rytmu serca”, już wykazane w tabeli działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cilazaprylu, zostało dodane do tabeli działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Punkt 4.9 Przedawkowanie

Podmiot odpowiedzialny zaproponował odpowiednio zwięzłe wskazówki dotyczące postępowania w przypadku przedawkowania skojarzenia cilazaprylu z hydrochlorotiazydem, jako że zbyt szczegółowa informacja może nie odzwierciedlać sytuacji indywidualnego pacjenta po przedawkowaniu.

CHMP przyznał, że część tego punktu dotycząca cilazaprylu była zgodna z zatwierdzoną ChPL dla preparatu Vascace. Informacja dotycząca przedawkowania hydrochlorotiazydu jest zgodna z innymi ChPL zatwierdzonych preparatów złożonych zawierających inhibitor ACE i hydrochlorotiazyd (ramipryl/HCTZ). CHMP zatwierdził ten punkt.

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tekst zasugerowany dla tego punktu ujednoliconej informacji o produkcie był identyczny ze sformułowaniem z dokumentacji CDS. Przedstawiał on w zwięzły sposób niektóre ważne fakty dotyczące obu substancji. Podczas przeglądu ostatnich publikacji na ten temat nie wykryto nowych informacji dotyczących cilazaprylu, które uznano by za istotne w leczeniu pacjentów za pomocą preparatu Vascace Plus i które powinny zostać zamieszczone w tym dokumencie. Ustęp „Badania kliniczne/dotyczące skuteczności” został w niewielkim stopniu przeredagowany w celu zwiększenia jego zrozumiałości.

CHMP przyjął ujednolicony tekst tego punktu.

Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Poza pewnymi dodatkowymi informacjami dotyczącymi dystrybucji cilazaprylu i hydrochlorotiazydu zaproponowana treść tego punktu ujednoliconej informacji o produkcie była identyczna ze sformułowaniem z dokumentacji CDS podmiotu odpowiedzialnego. Przedstawiał on w zwięzły sposób niektóre ważne fakty dotyczące obu substancji. Podczas przeglądu ostatnich publikacji na ten temat nie wykryto informacji dotyczących właściwości farmakokinetycznych cilazaprylu i hydrochlorotiazydu, które uznano by za istotne w leczeniu pacjentów za pomocą preparatu Vascace Plus i które powinny zostać zamieszczone w tym dokumencie.

Do punktu 5.2 dodano informacje dotyczące farmakokinetyki hydrochlorotiazydu w specjalnych populacjach.

CHMP zatwierdził ujednolicony tekst.

Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Sformułowanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny objęło wszystkie informacje przedstawione w poszczególnych ChPL w różnych państwach. Odzwierciedliło ono istotne informacje na temat nieklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa cilazaprylu i hydrochlorotiazydu.

CHMP zatwierdził ujednolicony tekst.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystyki produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie;

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Vascace Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).