

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov, predložené Európskou agentúrou pre lieky

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Vascace Plus a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Vascace Plus je kombinácia cilazaprilu (inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín) a hydrochlorotiazidu (tiazidové diuretikum). Liek Vascace Plus sa používa na liečbu hypertenzie v prípade pacientov, ktorí dostatočne nereagujú na jednotlivé zložky podávané samostatne.

Liek Vascace Plus bol zaradený na zoznam liekov na harmonizáciu súhrnov charakteristických vlastností lieku v dôsledku odlišných národných rozhodnutí, ktoré uskutočnili členské štáty v súvislosti s povolením tohto lieku. Výbor CHMP posudzoval niekoľko oblastí nesúladu v informácii o produkte.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol ako harmonizovaný text toto znenie: „*Liek Vascace Plus je indikovaný na liečbu hypertenzie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný cilazaprilom samotným alebo hydrochlorotiazidom samotným a ktorí boli stabilizovaní jednotlivými zložkami podávanými v rovnakom pomere.*”

Toto znenie terapeutických indikácií pre liek Vascace Plus bolo v mnohých krajinách EÚ rovnaké.

Diuretikum, ako napríklad hydrochlorotiazid, zlepšuje účinnosť inhibítora ACE tak, že stimuluje renín-angiotenzínový systém a posúva hypertenzívny stav viac k stavu závislému od renínu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu navrhutej indikácie štyri klinické skúšky kontrolované placebom, ktoré sponzorovala spoločnosť Roche a ktoré zahŕňali 2 084 pacientov s hypertenziou. Z týchto pacientov, ktorí mali miernu až stredne závažnú hypertenziu (diastolický krvný tlak v pokojnom stave 95 – 115 mm Hg), bolo 1 027 pacientov liečených kombináciou cilazaprilu/hydrochlorotiazidu, 453 pacientov bolo liečených cilazaprilom, 366 pacientov hydrochlorotiazidom samotným a 238 pacientov dostávalo placebo. Viac ako 600 z týchto pacientov dostávalo kombináciu cilazaprilu/hydrochlorotiazidu najmenej 6 mesiacov a približne 200 z týchto pacientov bolo liečených touto kombináciou najmenej jeden rok.

Okrem pacientov z týchto klinických skúšaní sa účinnosť kombinácie hodnotila aj v prípade 1 297 pacientov z pôvodnej žiadosti o nový liek (NDA) cilazapril podávaný v monoterapii, ktorí sa liečili cilazaprilom a hydrochlorotiazidom ako doplnujúcim liekom.

Pri hodnotení účinku kombinácie na zníženie krvného tlaku výsledky týchto skúšaní preukázali, že pridanie hydrochlorotiazidu k cilazaprilovému režimu zvyšuje zníženie diastolického krvného tlaku v pokojovom stave.

V jednom skúšaní (protokol č. N2960C) sa dokázalo, že pacientom sa znížil diastolický krvný tlak v pokojnom stave celkom o 4,3 mm Hg pred pridaním hydrochlorotiazidu a o 11,1 mm Hg po pridaní hydrochlorotiazidu.

Uskutočnila sa aj jedna dlhodobá randomizovaná, zaslepená, multicentrová štúdia s paralelnou skupinou zahŕňajúca starších pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou. Na tomto skúšaní sa zúčastnilo celkovo 214 pacientov (vekový rozsah od 64 do 81 rokov). Z týchto pacientov sa 108 pacientov pôvodne liečilo cilazaprilom a 106 pacientov hydrochlorotiazidom. Z týchto pacientov reagovalo na cilazapril v monoterapii 68 pacientov a na hydrochlorotiazid reagovalo 70 pacientov. Sedemdesiatšesť pacientov, ktorí nereagovali na liečbu, bolo liečených kombinovanou liečbou. Antihypertenzívny účinok v skupine užívajúcej kombináciu sa zachoval počas tejto dlhodobej štúdie a mal podobný rozsah, aký sa pozoroval po prvých týždňoch kombinovanej liečby cilazaprilom/hydrochlorotiazidom, pričom sa nevyvinula tolerancia liečby. Maximálny rozsah antihypertenzívneho účinku kombinácie (t. j. 15 mm Hg) neviedol k zvýšenému výskytu hypotenzívnych udalostí, ktoré by mohli byť v prípade starších pacientov znepokojujúce.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh takisto predložil publikované štúdie, v ktorých sa hodnotila kombinácia cilazaprilu a hydrochlorotiazidu: Pordy a kol. (1995; 1994), Martina a kol. (1994), Yodfat a kol. (1994) a Sanchez (1989).

Výbor CHMP poznamenal, že náhrada voľnej kombinácie účinných látok podávaných v rovnakej dávke je prijateľná indikácia založená na dlhodobých skúsenostiach so súbežným používaním. Pridanie k cilazaprilu sa tiež môže akceptovať, pretože dávka hydrochlorotiazidu je nízka a vhodná ako úvodná dávka v kombinovanej liečbe pacientov, ktorí nereagujú na inhibítory ACE, a sú dostupné určité údaje o účinnosti a bezpečnosti cilazaprilu v monoterapii v prípade nereagujúcich pacientov. Výbor CHMP tiež usúdil, že pridanie lieku k hydrochlorotiazidu a k hydrochlorotiazidu v prípade nereagujúcich pacientov, sa nemôže akceptovať, pretože v pevnej kombinácii je dostupná len najvyššia dávka cilazaprilu a dávka sa musí titrovať s jednotlivými zložkami.

Výbor CHMP na základe uvedených úvah schválil toto harmonizované znenie pre danú indikáciu: *„Liek Vascace Plus je indikovaný na liečbu hypertenzie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný cilazaprilom samotným“.*

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

V niekoľkých klinických skúšaní sa preukázalo, že dávka cilazaprilu 5 mg a dávka hydrochlorotiazidu 12,5 mg znížila krvný tlak viac ako jednotlivé zložky podávané samostatne u pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou, ktorých krvný tlak nemohol byť normalizovaný cilazaprilom samotným.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na odôvodnenie navrhnutého dávkovania (5 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu) údaje z niekoľkých randomizovaných skúšaní kontrolovaných placebom. Na týchto skúšaní sa zúčastnili pacienti náhodne pridelení do jednej z niekoľkých možných liečebných skupín a dostávali dávku cilazaprilu 0,5 mg, 1,0 mg alebo 2,5 mg a dávku hydrochlorotiazidu 6,25 mg, 12,5 mg alebo 25 mg v monoterapii alebo v kombinácii. Najnižšia dávka, ktorá vyvolala významný účinok, bola dávka 2,5/6,25 mg.

Odporúčanie dávkovania raz denne je založené na zistení, že na prvý pohľad subterapeutická dávka hydrochlorotiazidu v kombinácii s cilazaprilom vedie k posilneniu antihypertenzívneho účinku. Zdvojnásobenie úvodnej dávky (5,0 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu) viedlo k ďalšiemu zvýšeniu účinnosti.

Z analýzy jednotlivých štúdií vyplynulo, že prakticky všetky dávky cilazaprilu podávaného s 25 mg hydrochlorotiazidu majú podobné účinky na zníženie krvného tlaku.

Na základe týchto údajov je kombinácia cilazaprilu 5 mg s hydrochlorotiazidom 12,5 mg podávaná raz denne racionálnou klinickou voľbou pre pacientov, ktorých krvný tlak nie je normalizovaný cilazaprilom v monoterapii.

Výbor CHMP schválil toto harmonizované znenie pre dávkovanie: *„Dávkovanie lieku Vascace Plus je jedna tableta (5,0 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu) podávaná raz denne“.*

Pacienti s narušením funkcie obličiek

V tejto časti súhrnov charakteristických vlastností lieku sa pre pacientov s narušením funkcie obličiek vo väčšine krajín použilo znenie základnej tabuľky s údajmi (CDS). Výbor CHMP schválil nasledujúce znenie: *„Ak je v prípade pacientov so závažne narušenou funkciou obličiek potrebná súbežná diuretická liečba, uprednostňuje sa slučkové diuretikum podávané s cilazaprilom namiesto tiazidového diuretika. Liek Vascace Plus sa preto neodporúča pacientom so závažne narušenou funkciou obličiek (pozri časť 4.3)“.*

Pacienti s cirhózou pečene

Odporúčania týkajúce sa dávkovania pre pacientov s cirhózou/narušenou funkciou pečene boli značne variabilné v členských štátoch. V niekoľkých krajinách neboli v časti 4.2 žiadne informácie o tejto skupine pacientov. V iných krajinách bol uvedený upravený výrok zahŕňajúci tiež narušenie funkcie pečene, alebo pacienti s narušením funkcie pečene boli kontraindikovaní.

Patofyziologická súvislosť medzi narušením funkcie pečene, kardiovaskulárnou funkciou a arteriálnou hypertenziou je zložitá. Liečba je náročná a skôr menej častá, pretože pacienti s cirhózou majú sklon k nízkemu krvnému tlaku. Kombinovaná liečba antihypertenzívnymi liekmi je nevyhnutná

v zriedkavých prípadoch. V dôsledku terapeutických vlastností cilazaprilu je potrebná veľmi opatrná liečba, a preto bol vložený krížový odkaz na časť 4.4.

Výbor CHMP schválil nasledujúce znenie: „*Keďže u pacientov s cirhózou pečene liečených štandardnými dávkami inhibítorov ACE sa môže vyskytnúť výrazná hypotenzia, je potrebná pozorná titrácia dávky každej jednotlivej zložky (pozri časť 4.4, ak by pacienti s cirhózou pečene potrebovali liečbu cilazaprilom a hydrochlorotiazidom*”.

Starší pacienti

V súhrne charakteristických vlastností lieku niekoľkých krajín bolo použité rovnaké alebo trochu odlišné znenie. Keďže sa nepredpokladá začatie liečby pevnou kombináciou, výbor CHMP schválil toto znenie: „*V klinických štúdiách bola účinnosť a tolerovateľnosť cilazaprilu a hydrochlorotiazidu podávaných súbežne podobná v prípade starších a mladších precitlivenejších pacientov, hoci z farmakokinetických údajov vyplýva, že klírens obidvoch zložiek bol u starších pacientov znížený (pozri časť 5.2)*”.

Deti

Výbor CHMP súhlasil s tým, že použitie lieku Vascace Plus sa neodporúča v prípade detí.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uznal niekoľko kontraindikácií v súhrnoch charakteristických vlastností lieku členských štátov a vysvetlil, že:

- kontraindikácie niekedy boli skôr *relatívne* ako *absolútne*; v niektorých súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa o relatívnych kontraindikáciách diskutovalo v časti 4.4 (Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) a nie v časti 4.3,
- jediným odôvodnením uvedenia určitých kontraindikácií bola neprítomnosť údajov týkajúcich sa bezpečnosti v konkrétnych skupinách pacientov,
- stavy, pri ktorých sa neodporúča liečba liekom Vascace Plus (napr. hyperaldosteronizmus), sú skôr uvedené ako kontraindikácie, než ako stavy spôsobujúce konkrétne poškodenie.

Podľa odporúčania pracovnej skupiny pre dohľad nad liekmi sú inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín kontraindikované v druhom a treťom trimestri gravidity, ale nie v prvom trimestri gravidity alebo počas laktácie. Výbor CHMP súhlasil so zmenou textu *Gravidita a laktácia* (pozri časť 4.6) v tejto časti na *Druhý a tretí trimester gravidity* (pozri časti 4.4 a 4.6).

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V členských štátoch boli rozdiely v úrovni podrobných informácií týkajúcich sa osobitných upozornení a opatrení pri používaní.

V niektorých členských štátoch boli v upozorneniach uvedené ďalšie informácie týkajúce sa rizika hypotenzie, renovaskulárnej hypertenzie/stenózy renálnych artérií, transplantácie obličky, použitia pri súbežnom zlyhávaní srdca, anémie, kašľa, etnických skupín, primárneho aldosteronizmu a doping.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol v upozorneniach a opatreniach pri používaní týkajúcich sa cilazaprilu text podobný textu použitému v nedávno harmonizovanej informácii o lieku Vascace. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu navrhnutéj časti 4.4 prehľad neželovaných účinkov inhibítorov ACE a tiazidových diuretik z dostupnej odbornej literatúry:

- Aronson, J. K. (ed.). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006*.
- Sweetman, S. C. (ed.), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (stav: sept - nov. 2009)

Niektoré súhrny charakteristických vlastností lieku obsahovali pod nadpisom Hypotenzia upozornenia na použitie anestetik. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uviesť v časti 4.4 samostatné upozornenie týkajúce sa tejto otázky.

Poškodenie funkcie obličiek

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uviesť upozornenie týkajúce sa hypotenzie a narušenia funkcie obličiek v dôsledku kombinovanej liečby cilazaprilom a hydrochlorotiazidom v prípade pacientov so stenózou renálnych artérií.

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby zosúladiť súhrn charakteristických vlastností lieku Vascace Plus so schváleným súhrnom charakteristických vlastností lieku Vascace, a schválil harmonizované znenie pre tento pododsek.

Angioedém

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol opísať symptómy/známky angioedému stručnejšie ako v niektorých súčasných súhrnoch charakteristických vlastností lieku a použiť výraz „akútny orofaryngeálny edém a obštrukcia dýchacích ciest“ (ako v Meylerovom prehľade). Navrhnutý text obsahoval všeobecný výrok týkajúci sa naliehavej liečby angioedému. Konkrétne odporúčanie pre liečbu nebolo uvedené, pretože protokoly pre liečbu sa môžu líšiť v závislosti od krajiny.

Anafylaxia

Niektoré súhrny charakteristických vlastností lieku obsahovali podrobný opis symptómov anafylaxie. Text, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh a ktorý schválil výbor CHMP pre anafylaxiu, sa zhodoval so súčasnou základnou tabuľkou s údajmi pre liek Vascace Plus a s prehľadmi inhibítorov ACE podľa Meylera a Martindala.

Poruchy funkcie pečene

Navrhnutý text pre narušenie funkcie pečene obsahoval všetky informácie, ktoré boli uvedené v základnej tabuľke s údajmi a v miestnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku Vascace Plus, a zhodoval sa so znením použitým v prehľade Meylera a Martindala. Meylerov prehľad podporil poznámku týkajúcu sa vyššieho rizika hypotenzie v prípade pacientov s cirhózou, ktorá už bola uvedená v niektorých súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol text, ktorý bol tiež uvedený ako ďalšia poznámka týkajúca sa použitia inhibítorov ACE v prípade pacientov s cirhózou pečene a ascitom podľa návrhu výboru CHMP pre súhrn charakteristických vlastností lieku Vascace harmonizovaný v EÚ.

Sérové elektrolyty

Poruchy elektrolytov vrátane hypokalémie, hyponatrémie a dehydratácie sa spájajú najmä s tiazidmi, zatiaľ čo inhibítory ACE môžu zapríčiniť hyperkalémiu. Text, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, bol založený na Meylerovom prehľade inhibítorov ACE a tiazidových diuretik a zhoduje sa so základnou tabuľkou údajov a väčšinou súčasných súhrnov charakteristických vlastností lieku Vascace Plus.

V niektorých súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa odporúča, aby sa poruchy tekutín a elektrolytov korigovali pred začatím liečby. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh však nenavrhol uviesť takéto upozornenie, pretože sa usudzuje, že je obsiahnuté v upozornení, že pacienti majú byť pravidelne sledovaní z hľadiska funkcie obličiek a elektrolytov, čo sa uvádza v navrhnutom súhrne charakteristických vlastností lieku. Výbor CHMP súhlasil s takýmto prístupom.

Lámka

V niektorých súhrnoch charakteristických vlastností lieku Vascace Plus bola láмка uvedená ako kontraindikácia a vo väčšine iných súhrnov charakteristických vlastností lieku a v základnej tabuľke s údajmi sa uvádza v časti 4.4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uviesť v časti 4.4 upozornenie týkajúce sa lámky.

Je všeobecne známe, že tiazidy ako skupina môžu zvýšiť hladinu kyseliny močovej (Meyler; Martindale). Z prehľadu literatúry však vyplýva, že nízka dávka hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg/deň) je spojená len s minimálnym zvýšením kyseliny močovej v sére, a to v miere, ktorá nemôže byť klinicky významná. Pridanie inhibítora ACE môže ešte viac oslabiť tento účinok. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vzhľadom na túto skutočnosť navrhol uviesť upozornenie týkajúce sa použitia tiazidov v prípade pacientov s anamnézou lámky, ale neuvádzať láмку ako kontraindikáciu.

Porfýria

Súčasná základná tabuľka s údajmi a niektoré súhrny charakteristických vlastností lieku uvádzali upozornenie týkajúce sa použitia tiazidov v prípade pacientov s porfýriou na základe upozornenia v Martindalovom prehľade. Toto upozornenie je možno založené na výhradách týkajúcich sa skríženej reaktivity so sulfónamidovými antibiotikami, o ktorých je známe, že zhoršujú porfýriu. Niektoré orgány (napr. Európska iniciatíva pre porfýriu: <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; databáza liekov na akútnu porfýriu: <http://www.drugs-porphyrria.com>) však v súčasnosti uvádzajú hydrochlorotiazid ako „bezpečný“ a „pravdepodobne bezpečný“. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto navrhol takto upraviť znenie: „*Liek Vascace Plus sa má používať obozretne u pacientov s porfýriou*“.

Profil lipidov

Niektoré súhrny charakteristických vlastností lieku Vascace Plus obsahovali upozornenie týkajúce sa vplyvu tiazidu na profil lipidov.

Výbor CHMP súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie na trh uviesť tento nežiaduci účinok tiazidov v časti 4.8, a nie v časti 4.4.

Výbor CHMP schválil väčšinu návrhov držiteľa povolenia na uvedenie na trh okrem návrhu týkajúceho sa gravidity. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s poznámkou výboru CHMP a znenie, ktoré odporučila pracovná skupina pre dohľad nad liekmi, sa použilo ako harmonizovaný text.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

V jednom alebo vo viacerých miestnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku bolo uvedených mnoho liekov pre liek Vascace Plus. Počet liekov pre Vascace Plus je výrazne vyšší ako pre cilazapril samotný, pretože keď bolo podozrenie na potenciálnu interakciu s hydrochlorotiazidom, boli pridané početné molekuly.

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby zosúladiť túto časť s harmonizovaným súhrnom charakteristických vlastností lieku Vascace, pokiaľ ide o inhibítory ACE. Pokiaľ ide o hydrochlorotiazid, držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby uviedol možné interakcie s digoxínom a aby doplnil tento zoznam o také lieky, ako sú napríklad nedepolarizačné svalové relaxanciá, vápenaté soli a vitamín D, anticholinergické lieky, amantidín, cytotoxické lieky a cyklosporín.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zmenil a doplnil súhrn charakteristických vlastností lieku podľa požiadavky výboru CHMP. Aktualizoval sa zoznam liekov, ktoré môžu vytvárať interakciu s cilazaprilom alebo s hydrochlorotiazidom. Výbor CHMP schválil informáciu o možných interakciách a ich dôsledkoch.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

Súhrn charakteristických vlastností lieku a základná tabuľka s údajmi, ktoré pôvodne navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, uvádzali niektoré ďalšie informácie týkajúce sa použitia inhibítory ACE v prvom trimestri gravidity ako kontraindikáciu pre inhibítory ACE. Tieto informácie boli založené na výsledkoch jednej epidemiologickej štúdie, v ktorej sa zistilo, že expozícia inhibítory ACE v prvom trimestri gravidity je spojená so zvýšeným rizikom závažných vrodených malformácií vrátane malformácií centrálného nervového systému a obličiek.

Výbor CHMP nesúhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie na trh. Pracovná skupina pre dohľad nad liekmi na základe prieskumu a diskusie týkajúcich sa teratogénneho potenciálu inhibítory ACE dospela k záveru, že kontraindikácia inhibítory ACE počas prvého trimestra gravidity nie je odôvodnená vzhľadom na obmedzené dôkazy týkajúce sa teratogénneho rizika.

Výbor CHMP dospel k záveru, že kontraindikácia počas prvého trimestra gravidity sa musí vypustiť z informácie o lieku Vascace Plus a informácia o produkte sa má aktualizovať tak, aby obsahovala znenie, ktoré odporučila pracovná skupina pre dohľad nad liekmi pre graviditu a laktáciu.

Pôvodný navrhnutý text týkajúci sa hydrochlorotiazidovej zložky lieku Vascace Plus bol už v súlade so znením pracovnej skupiny pre dohľad nad liekmi. Toto sa teda nezmenilo.

Revidovaný navrhnutý text týkajúci sa dojčenia sa zosúladiť s textom schváleným pre súhrn charakteristických vlastností lieku Vascace s menšími zmenami odzrkadľujúcimi kombináciu cilazaprilu a hydrochlorotiazidu. Výbor CHMP schválil harmonizovaný text.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Navrhnutý text sa zhodoval so znením použitým v súčasných miestnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku Vascace Plus a bol rovnaký ako text navrhnutý pre revidovanú verziu súhrnu charakteristických vlastností lieku Vascace harmonizovanú v EÚ.

Vzhľadom na to, že farmakologický účinok lieku na ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá je prijateľný, výbor CHMP schválil toto znenie: „*Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby liekom Vascace Plus sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty a únava (pozri časti 4.4 a 4.8)*”.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh aktualizoval navrhnutý súhrn profilu bezpečnosti a zohľadnil najnovšie usmernenia a definíciu frekvencie použité v štúdiách ako podporné dôkazy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh použil publikované metaanalýzy monoterapie a kombinovanej liečby ako základ pre túto časť.

Odhady frekvencie boli založené na pomere pacientov udávajúcich každú nežiaducu reakciu počas klinických skúšaní skúmajúcich liek Vascace Plus. Pokiaľ ide o nežiaduce liekové reakcie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré neboli hlásené v klinických skúšaníach, bola im pridelená príslušná kategória frekvencie pomocou prístupu „pravidla troch”, ktoré odporúča usmernenie pre súhrn charakteristických vlastností lieku.

V zozname nežiaducich liekových reakcií v dôsledku cilazaprilu je podľa požiadavky výboru CHMP v kategórii „časté” uvedená nežiaduca lieková reakcia bolesť hlavy. V podčasti (c) Opis vybraných nežiaducich reakcií je uvedená táto vysvetlivka: „*Bolesť hlavy je často hlásená nežiaduca udalosť, hoci výskyt bolesti hlavy je väčší u pacientov užívajúcich placebo ako u pacientov užívajúcich cilazapril v kombinácii s hydrochlorotiazidom*”.

Názvy a poradie tried orgánových systémov (SOC) pre cilazapril a hydrochlorotiazid sa tiež zosúladiť podľa MedDRA.

Nežiaduca lieková reakcia „syndróm podobný lupusu“ je teraz uvedená pod SOC Poruchy imunitného systému v oboch podčastiach tabuľky nežiaducich liekových reakcií (t. j. nežiaduce liekové reakcie v dôsledku cilazaprilu a nežiaduce liekové reakcie v dôsledku hydrochlorotiazidu).

Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh a harmonizoval kategórie frekvencie použité v súhrne charakteristických vlastností lieku Vascace Plus s kategóriami v súhrne charakteristických vlastností lieku Vascace. Nežiaduca lieková reakcia „arytmia”, ktorá bola v tabuľke nežiaducich liekových reakcií priradená k cilazaprilu, sa na požiadanie pridala do tabuľky nežiaducich liekových reakcií v dôsledku hydrochlorotiazidu.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol dostatočne stručné pokyny na liečbu pri predávkovaní kombináciou cilazaprilu/hydrochlorotiazidu, pretože príliš podrobné informácie nemusia odzrkadľovať situáciu konkrétneho predávkovaného pacienta.

Výbor CHMP uznal, že časť tohto odseku týkajúca sa cilazaprilu sa zosúladiť so schváleným súhrnom charakteristických vlastností lieku Vascace. Informácia o predávkovaní hydrochlorotiazidom sa zhoduje so súhrnom charakteristických vlastností lieku pre iné schválené kombinácie inhibítora ACE a hydrochlorotiazidu (ramipril/hydrochlorotiazid). Výbor CHMP schválil túto časť.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Text navrhnutý pre túto časť harmonizovaného označenia bol rovnaký ako znenie v základnej tabuľke s údajmi. Táto tabuľka uvádzala v stručnej forme niektoré dôležité fakty o týchto dvoch molekulách. Pri skúmaní nedávnych publikácií na túto tému sa nezistili nové informácie o cilazaprile, ktoré by sa považovali za dôležité pre lekárov pri liečbe ich pacientov liekom Vascace Plus a ktoré by sa mali uviesť v tomto dokumente. V odseku Klinické štúdie/Štúdie skúmajúce účinnosť sa pre lepšiu zrozumiteľnosť trochu zmenilo znenie.

Výbor CHMP schválil harmonizované znenie pre túto časť.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Okrem niektorých ďalších informácií, ktoré boli predložené o distribúcii cilazaprilu a hydrochlorotiazidu, bol text navrhnutý pre túto časť harmonizovaného označenia rovnaký ako znenie v základnej tabuľke s údajmi držiteľa povolenia na uvedenie na trh. Táto tabuľka uvádzala v stručnej forme niektoré dôležité fakty o týchto dvoch molekulách. Pri skúmaní nedávnych publikácií na túto tému sa nezistili informácie o farmakokinetických vlastnostiach cilazaprilu a hydrochlorotiazidu, ktoré by sa považovali za dôležité pre lekárov pri liečbe ich pacientov liekom Vascace Plus a ktoré by sa mali uviesť v tomto dokumente.

V časti 5.2 bola pridaná informácia o farmakokinetike hydrochlorotiazidu v špeciálnych skupinách pacientov.

Výbor CHMP schválil harmonizované znenie.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

V znení, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa spojili všetky informácie predložené v jednotlivých súhrnoch charakteristických vlastností lieku v rôznych krajinách. Toto znenie odzrkadľovalo dôležité informácie o neklinických údajoch o bezpečnosti cilazaprilu a hydrochlorotiazidu.

Výbor CHMP schválil harmonizované znenie.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie na trh, sa posudzovali na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie na trh a na tomto základe vypracovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sa uvádzajú v prílohe III pre liek Vascace Plus a súvisiace názvy (pozri prílohu I).