

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Vascace Plus in povezanih imen (glejte Dodatek I)

Zdravilo Vascace Plus je kombinacija cilazaprila (zaviralca angiotenzinske konvertaze) in hidroklorotiazida (tiazidnega diuretika). Zdravilo Vascace Plus se uporablja za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih, ki se ne odzivajo zadostno na samostojno zdravljenje s posamezno zdravilno učinkovino.

Zdravilo Vascace Plus je bilo dodano na seznam zdravil, za katera je potrebna uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic glede odobritve zdravila. CHMP je preučil več neusklajenih področij v informacijah o zdravilu.

Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije

Imetnik dovoljenja za promet je za usklajeno besedilo predlagal: „*Zdravilo Vascace Plus je indicirano za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih, pri katerih zdravljenje hipertenzije bodisi samo s cilazaprilom ali samo s hidroklorotiazidom ne zagotavlja ustreznega uravnavanja krvnega tlaka in katerih stanje je bilo stabilizirano z jemanjem posameznih zdravilnih učinkovin, odmerjenih v enakem razmerju.*“

To besedilo za terapevtske indikacije za zdravilo Vascace Plus je bilo enako v več državah EU.

Diuretik, kot je hidroklorotiazid, povečuje učinkovitost zaviralca ACE, tako da spodbuja sistem renin-angiotenzin, hipertenzivno stanje pa spreminja v stanje, ki je bolj odvisno od renina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo predlagani indikaciji predstavil štiri s placebom nadzorovana klinična preskušanja, ki jih je financirala družba Roche in v katerih je sodelovalo 2 084 bolnikov s hipertenzijo. Izmed teh bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo (diastolični krvni tlak v sedečem položaju 95–115 mm Hg) je bilo 1 027 bolnikov zdravljenih s kombinacijo cilazaprila/hidroklorotiazida, 453 bolnikov samo s cilazaprilom in 366 bolnikov samo s hidroklorotiazidom, 238 bolnikov pa je prejelo placebo. Več kot 600 bolnikov je kombinacijo cilazaprila/hidroklorotiazida prejemale šest mesecev ali dlje, okoli 200 bolnikov izmed teh pa se je s kombinacijo obeh zdravilnih učinkovin zdravilo eno leto ali dlje.

Učinkovitost kombinacije so poleg teh kliničnih preskušanj ocenjevali tudi pri 1 297 bolnikih v okviru prvotne vloge za novo zdravilo za monoterapijo s cilazaprilom, ki so bili zdravljeni s cilazaprilom in dodatnim hidroklorotiazidom.

Ocenjevanje učinka kombinacije na zniževanje krvnega tlaka v teh preskušanjih je pokazalo, da dodajanje hidroklorotiazida zdravljenju s cilazaprilom povečuje znižanje diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju.

Rezultati enega preskušanja (protokol št. N2960C) so pokazali, da se je pri bolnikih pred dodajanjem hidroklorotiazida diastolični krvni tlak v sedečem položaju znižal za 4,3 mm Hg, po dodanem hidroklorotiazidu pa za 11,1 mm Hg.

Poleg tega je bila izvedena tudi dolgotrajna, randomizirana, slepa, vzporedna in multicentrična študija, v kateri so sodelovali predvsem starejši bolniki z blago do zmerno hipertenzijo. V to preskušanje je bilo vključenih skupaj 214 bolnikov (starih od 64 do 81 let). 108 izmed njih so najprej zdravili s cilazaprilom, 106 pa s hidroklorotiazidom. Na monoterapijo s cilazaprilom se je odzvalo 68 bolnikov, na monoterapijo s hidroklorotiazidom pa 70 bolnikov. 76 bolnikov, ki se na zdravljenje z monoterapijo ni odzvalo, so zdravili s kombinacijsko terapijo. Antihipertenzivni učinek v skupini, zdravljeni s kombinirano terapijo, je bil stabilen skozi celotno trajanje te dolgotrajne študije, po obsegu pa je bil podoben učinku, zaznanem po prvih tednih zdravljenja s kombinacijsko terapijo cilazaprila/hidroklorotiazida, pri katerem se ni razvila toleranca na zdravljenje. Največji antihipertenzivni učinek pri kombinacijski terapiji (to je 15 mm Hg) ni povzročil povečane pojavnosti hipotenzivnih dogodkov, kar bi bilo lahko posebej zaskrbljujoče pri starejših bolnikih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil tudi objavljene študije, ki so ocenjevale kombinacijo cilazaprila in hidroklorotiazida: Pordy *et al.* (1995; 1994), Martina *et al.* (1994), Yodfat *et al.* (1994) in Sanchez (1989).

CHMP je menil, da je zamenjava kombinacije zdravilnih učinkovin z istimi odmerki sprejemljiva indikacija, utemeljena na podlagi dolgoročnih izkušenj s sočasno uporabo. Sprejemljivo je tudi dodatno zdravljenje s cilazaprilom, saj je odmerek hidroklorotiazida nizek in primeren kot začetni odmerek v kombinacijski terapiji bolnikov, ki se ne odzivajo na zdravljenje z zaviralci ACE, na voljo pa so tudi podatki o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki se ne odzivajo na monoterapijo s cilazaprilom. CHMP je prav tako menil, da dodajanje zdravila hidroklorotiazidu in bolnikom, ki se ne odzivajo na samostojno zdravljenje s hidroklorotiazidom, ni sprejemljivo, saj je pri kombinacijski terapiji s fiksnimi odmerki na voljo le največji odmerek cilazaprila, odmerek pa je treba titrirati s posameznimi sestavinami.

Na podlagi teh premislekov je CHMP podprl naslednje usklajeno besedilo za indikacijo: „*Zdravilo Vascace Plus je indicirano za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih, pri katerih zdravljenje samo s cilazaprilom ne zagotavlja ustreznega uravnavanja krvnega tlaka.*“

Poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Več kliničnih preskušanj je pokazalo, da je pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, pri katerih krvnega tlaka ni bilo mogoče normalizirati samo s cilazaprilom, s kombinacijo 5 mg cilazaprila in 12,5 mg hidroklorotiazida prišlo do večjega znižanja krvnega tlaka kot s katero koli posamezno sestavino.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil podatke več s placebom nadzorovanih randomiziranih preskušanj, s katerimi je želel utemeljiti predlagano odmerjanje (5 mg cilazaprila in 12,5 mg hidroklorotiazida). Preskušanja so bila izvedena z bolniki, randomiziranimi v eno od več možnih skupin za samostojno ali kombinacijsko terapijo z odmerki cilazaprila 0,5 mg, 1,0 mg ali 2,5 mg ter z odmerki hidroklorotiazida 6,25 mg, 12,5 mg ali 25 mg. Najnižji odmerek, pri katerem se je pokazal pomemben učinek, je bil 2,5/6,25 mg.

Priporočilo za odmerjanje enkrat na dan temelji na ugotovitvi, da navidez subterapevtski odmerek hidroklorotiazida v kombinaciji s cilazaprilom povzroči večji antihipertenzivni učinek.

Podvojitve prvotnega odmerka (5,0 mg cilazaprila; 12,5 mg hidroklorotiazida) je povzročila še večje povečanje učinkovitosti.

Analiza posameznih študij je pokazala, da skorajda vsi odmerki cilazaprila, dani sočasno s 25 mg hidroklorotiazida, podobno učinkujejo na spodnji krvni tlak.

Na podlagi teh podatkov je kombinacija 5 mg cilazaprila in 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan racionalna klinična izbira za bolnike, pri katerih se krvni tlak pri monoterapiji s cilazaprilom ne normalizira.

CHMP je potrdil naslednje usklajeno besedilo za odmerjanje: „*Odmerek zdravila Vascace Plus je ena tableta (5,0 mg cilazaprila in 12,5 mg hidroklorotiazida) enkrat na dan.*“

Bolniki z okvaro ledvic

V tem delu povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic v večini držav uporabljeno besedilo s podatkovnega lista s temeljnimi podatki. CHMP je potrdil besedilo: „*Kadar je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic potrebno sočasno zdravljenje z diuretiki, se za uporabo skupaj s cilazaprilom namesto tiazidnih diuretikov priporočajo diuretiki Henlejeve zanke. Zato se zdravilo Vascace Plus ne priporoča za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).*“

Bolniki s cirozo jeter

Priporočila za odmerjanje za bolnike s cirozo/okvarjenim delovanjem jeter so se med posameznimi državami članicami močno razlikovala. V več državah v poglavju 4.2 ni bilo informacij o tej skupini bolnikov. V drugih državah je bila vključena spremenjena izjava, ki je vključevala tudi okvarjeno delovanje jeter, ali pa je bilo zdravilo za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter kontraindicirano. Patofiziološka povezava med okvaro jeter, kardiovaskularno funkcijo in arterijsko hipertenzijo je kompleksna. Zdravljenje je težko in redko, saj so bolniki s cirozo nagnjeni k nizkemu krvnemu tlaku. Kombinacijska terapija z antihipertenzivnimi zdravili je le redko potrebna. Zaradi terapevtskih značilnosti cilazaprila je potrebno zelo pazljivo zdravljenje, zato je bil dodan sklic na poglavje 4.4.

CHMP je potrdil besedilo: „*Ker se pri bolnikih s cirozo jeter, ki se zdravijo s standardnimi odmerki zaviralcev ACE, lahko pojavi znatna hipotenzija, je pri titraciji odmerka vsake posamezne učinkovine potrebna posebna pozornost, če bolniki s cirozo jeter potrebujejo zdravljenje s cilazaprilom in hidroklorotiazidom (glejte poglavje 4.4).*“

Starejše osebe

V povzetku glavnih značilnosti zdravila je bilo v več državah uporabljeno enako ali nekoliko spremenjeno besedilo. Ker pričetek zdravljenja s fiksno kombinacijo ni predviden, je CHMP potrdil naslednje besedilo: „*V kliničnih študijah sta bila učinkovitost in prenašanje cilazaprila in hidroklorotiazida, ki so ju bolniki jemali sočasno, pri starejših in mlajših bolnikih s hipertenzijo podobna, čeprav farmakokinetični podatki kažejo, da je očistek obeh učinkovin pri starejših bolnikih zmanjšan (glejte poglavje 5.2).*“

Otroci

CHMP se je strinjal, da uporaba zdravila Vascace Plus pri otrocih ni priporočljiva.

Poglavje 4.3 Kontraindikacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je upošteval število kontraindikacij v povzetkih glavnih značilnosti zdravila držav članic in pojasnil:

- kontraindikacije so bile včasih *relativne* in ne *absolutne*. V nekaterih povzetkih glavnih značilnosti zdravila so bile relativne kontraindikacije navedene v poglavju 4.4 (Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) in ne v poglavju 4.3;
- nezadostni podatki o varnosti pri posameznih skupinah bolnikov so bili edina utemeljitev za navajanje določenih kontraindikacij;
- kot kontraindikacije so bila navedena stanja, pri katerih se zdravilo Vascace Plus ne priporoča za zdravljenje (na primer hiperaldosteronizem), čeprav ne povzroča posebne škode.

Poleg tega so ob upoštevanju priporočila delovne skupine za farmakovigilanco zaviralci angiotenzinske konvertaze kontraindicirani v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ne pa tudi v prvem trimesečju in v času dojenja. CHMP je potrdil spremenjeno besedilo v poglavju „*Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)*“, ki se zdaj glasi „*Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)*“.

Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med državami članicami so bile razlike v podrobnostih glede posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov.

Nekatere države so pri opozorilih dodale dodatne informacije v zvezi s tveganjem hipotenzije, v povezavi z renovaskularno hipertenzijo/stenozo ledvične arterije, presaditvijo ledvic, uporabo pri obstoječem popuščanju srca, anemiji, kašlju, etničnih skupinah, primarnem aldosteronizmu in jemanju prepovedanih poživil.

Na mestih, kjer se opozorila in previdnostni ukrepi nanašajo na cilazapril, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal podobno besedilo, kot je bilo uporabljeno pri nedavni uskladitvi besedila za zdravilo Vascace.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo predlaganemu besedilu za poglavje 4.4 na podlagi razpoložljive znanstvene literature predstavil pregled neželenih učinkov zaviralcev ACE in tiazidnih diuretikov:

- Aronson JK (urednik). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006*
- Sweetman SC (urednik), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (dostop: september–november 2009)

Nekateri povzetki glavnih značilnosti zdravila so pod naslovom „Hipotenzija“ vključevali opozorila glede uporabe anestetikov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se v zvezi s tem v poglavje 4.4 doda posebno opozorilo.

Okvara ledvic

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal vključitev opozorila glede hipotenzije in okvare ledvic, ki sta posledici zdravljenja s kombinacijsko terapijo s cilazaprilom in hidroklorotiazidom pri bolnikih s stenozo ledvične arterije.

CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, da uskladi povzetek glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila Vascace, ter nato potrdil usklajeno besedilo tega pododstavka.

Angioedem

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal krajši opis simptomov/znakov angioedema, kot je v nekaterih trenutno veljavnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila, in uporabo izraza „*akutni orofaringealni edem in obstrukcija dihalnih poti*“ (kot je navedeno v Meylerjevi literaturi).

Predlagano besedilo je vključevalo splošno izjavo o nujnosti zdravljenja angioedema. Nasveti glede specifičnega zdravljenja niso bili vključeni, saj se lahko protokoli zdravljenja med posameznimi državami razlikujejo.

Anafilaksa

Nekateri povzetki glavnih značilnosti zdravila so vključevali podroben opis simptomov anafilakse. Besedilo za anafilakso, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, CHMP pa ga je potrdil, je bilo skladno s trenutno veljavnim podatkovnim listom s temeljnimi podatki za zdravilo Vascace Plus in pregledom zaviralcev ACE v literaturi Meylerja in Martindalea.

Jetrna obolenja

Predlagano besedilo za jetrna obolenja je vključevalo vse podatke, ki so bili vključeni na podatkovni list s temeljnimi podatki in lokalne povzetke glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus, in je bilo skladno z besedilom, uporabljenim v literaturi Meylerja in Martindalea. Pripombo glede povečanega tveganja hipotenzije pri bolnikih s cirozo, ki je že vključena v nekatere povzetke glavnih značilnosti zdravila, je potrdila tudi Meylerjeva literatura. Predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je vključevalo tudi dodatno pripombo glede uporabe zaviralcev ACE pri bolnikih s cirozo jeter in ascitesom, v skladu s predlogom CHMP za usklajeno besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila Vascace v EU.

Koncentracija elektrolitov v serumu

Elektrolitske motnje, vključno s hipokaliemijo, hiponatriemijo in dehidracijo, so povezane predvsem s tiazidi, medtem ko lahko zaviralci ACE povzročijo hiperkaliemijo. Predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bilo oblikovano na podlagi pregleda zaviralcev ACE in tiazidnih diuretikov pri Meylerju ter je skladno s podatkovnim listom s temeljnimi podatki in veljavnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus.

Nekateri povzetki glavnih značilnosti zdravila priporočajo, da je treba tekočinske in elektrolitske motnje pred pričetkom zdravljenja odpraviti. Vendar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predlagal vključitve takšnega opozorila, saj je menil, da je to implicirano v opozorilu, da je pri bolnikih potrebno redno nadzorovanje delovanja ledvic in elektrolitov, kar pa je vključeno v predlagano besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila. CHMP se je s tem stališčem strinjal.

Protin

V nekaterih povzetkih glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus je bil protin naveden kot kontraindikacija, v večini drugih povzetkov in v podatkovnem listu s temeljnimi podatki pa je bil vključen v poglavje 4.4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se v poglavje 4.4 doda opozorilo glede protina.

Splošno znano je, da lahko tiazidi kot skupina povečajo koncentracijo sečne kisline (Meyler; Martindale). Vendar pa pregled literature kaže, da nizek odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg/dnevno) le malo vpliva na povečanje koncentracije sečne kisline v serumu in le do takšne mere, ki morda ni klinično pomembna. Poleg tega lahko dodajanje zaviralca ACE ta učinek še zmanjša. Ob

upoštevanju navedenega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal vključitev opozorila glede uporabe tiazidov pri bolnikih z anamnezo protina, vendar brez vključitve protina kot kontraindikacije.

Porfirija

Trenutni podatkovni list s temeljnimi podatki in nekateri povzetki glavnih značilnosti zdravila so na podlagi opozorila v pregledu literature Martindalea vključevali opozorilo glede uporabe tiazidov pri bolnikih s porfirijo. Opozorilo morda temelji na pomislekih o navzkrižnih reakcijah s sulfonamidnimi antibiotiki, za katere je znano, da poslabšujejo porfirijo. Več organizacij (na primer Evropska pobuda za porfirijo, <http://www.porphyria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; Podatkovna zbirka zdravil za akutno porfirijo <http://www.drugs-porphyrria.com>) je hidroklorotiazid označilo kot „varen“ ali „verjetno varen“. Ob upoštevanju tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal naslednjo spremembo besedila: „*Pri bolnikih s porfirijo je treba zdravilo Vascace Plus uporabljati previdno.*“

Profil lipidov

Več povzetkov glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus je vključevalo opozorilo glede učinka tiazidov na profil lipidov.

CHMP se je strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter vključil ta neželeni učinek tiazidov v poglavje 4.8 in ne v poglavje 4.4.

CHMP je potrdil večino predlogov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, razen glede nosečnosti. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal s pripombo CHMP in v usklajenem besedilu uporabil besedilo, ki ga je priporočila delovna skupina za farmakovigilanco.

Poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V enem ali več lokalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus je bilo za zdravilo Vascace Plus navedenih več zdravil. Število izdelkov za zdravilo Vascace Plus je bistveno večje kot samo za cilazapril, saj so bile v primeru suma na možno interakcijo s hidroklorotiazidom dodane številne molekule.

CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, da glede zaviralcev ACE to poglavje uskladi z usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila Vascace. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je moral vključiti tudi možne interakcije hidroklorotiazida z digoksinom in na seznam vključiti še zdravila, kot so nedepolarizirajoči mišični relaksanti, kalcijeve ploščice in vitamin D, antiholinergiki, amantidin, citotoksična zdravila, ciklosporin.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v skladu z zahtevami CHMP dopolnil povzetek glavnih značilnosti zdravila. Posodobljen je bil seznam zdravil, ki lahko medsebojno delujejo s cilazaprilom ali hidroklorotiazidom. CHMP je potrdil navedene podatke o možnih interakcijah in njihovih rezultatih.

Poglavje 4.6 Nosečnost in dojenje

Povzetek glavnih značilnosti zdravila in podatkovni list s temeljnimi podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki ju je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je vključeval nekatere dodatne informacije glede uporabe zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti kot kontraindikacijo zaviralcev ACE. To je temeljilo na rezultatih epidemiološke študije, ki je pokazala, da je izpostavljenost zaviralcem ACE, omejena na prvo trimesečje nosečnosti, povezana s povečanim tveganjem hujših prirojenih nepravilnosti, vključno s centralnim živčnim sistemom in malformacijami ledvic.

CHMP se ni strinjal s stališčem imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Po pregledu in razpravi o teratogenem potencialu zaviralcev ACE je delovna skupina za farmakovigilanco sklenila, da ob upoštevanju omejenih dokazov v zvezi s teratogenim tveganjem kontraindikacija zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni upravičena.

CHMP je sklenil, da je treba kontraindikacijo za prvo trimesečje nosečnosti izbrisati iz podatkov o zdravilu Vascace Plus, podatke o zdravilu pa posodobiti, da bodo vključevali besedilo, ki ga je za nosečnost in dojenje priporočila delovna skupina za farmakovigilanco. Prvotno predlagano besedilo o učinkovini hidroklorotiazid v zdravilu Vascace Plus je bilo že skladno z besedilom delovne skupine za farmakovigilanco, zato ni bilo spremenjeno. Pregledano predlagano besedilo glede dojenja je bilo usklajeno s potrjenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila Vascace, z majhnimi spremembami, ki odražajo kombinacijo cilazaprila in hidroklorotiazida. CHMP je potrdil usklajeno besedilo.

Poglavje 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Predlagano besedilo je bilo skladno z besedilom, uporabljenim v veljavnih lokalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus in je enako kot predlagano besedilo pregledane različice usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila Vascace v EU.

Ob upoštevanju, da bi zaradi farmakološkega delovanja zdravilo lahko vplivalo na sposobnost vožnje, je CHMP potrdil besedilo: „*Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se med zdravljenjem z zdravilom Vascace Plus lahko občasno pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavji 4.4 in 4.8).*“

Poglavje 4.8 Neželeni učinki

Predlagani povzetek varnostnega profila je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom posodobil ter pri tem upošteval najnovejše smernice in opredelitev izraza „pogostnost“, ki je v študijah uporabljen kot podporni dokaz.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je kot podlago za to poglavje uporabil objavljene meta analize monoterapije in kombinacijske terapije.

Ocene pogostnosti so utemeljene na deležu bolnikov, ki so poročali o posameznem neželenem učinku med kliničnim preskušanjem zdravila Vascace Plus. Za neželene učinke zdravila, ki so bili navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila, vendar o njih niso poročali v kliničnem preskušanju, je bila določena kategorija pomembne pogostnosti v skladu s pristopom „pravila treh“, kot ga priporoča smernica za povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Na zahtevo CHMP je bil na seznam neželenih učinkov, povezanih s cilazaprilom, v kategoriji „pogosto“ dodan „glavobol“. V podpoglavje (c) *Opis določenih neželenih učinkov* je bila dodana pojasnjevalna opomba, ki se glasi: „*Pogosto so kot o neželenem učinku poročali o glavobolu, čeprav je bila pojavnost glavobola večja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli cilazapril in hidroklorotiazid.*“

Poleg tega so bili imena in razvrstitve skupin organskih sistemov za cilazapril in hidroklorotiazid usklajeni po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinek „lupusu podoben sindrom“ je zdaj v razvrstitvi organskih sistemov naveden pod razdelkom Motnje imunskega sistema v obeh podpoglavjih preglednice neželenih učinkov (tj. neželenih učinkov, povezanih s cilazaprilom, in neželenih učinkov, povezanih s hidroklorotiazidom).

Po uskladitvi kategorij pogostnosti v povzetku glavnih značilnosti zdravila Vascace Plus s kategorijami pogostnosti v povzetku glavnih značilnosti zdravila Vascace je CHMP potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. V skladu z zahtevo je bil neželeni učinek „aritmija“, ki je bil naveden že v preglednici neželenih učinkov, povezanih s cilazaprilom, dodan tudi v preglednico neželenih učinkov, povezanih s hidroklorotiazidom.

Poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil dovolj natančna navodila za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja kombinacije cilazaprila/hidroklorotiazida, saj preveč podrobni podatki morda ne bi ustrezno odražali stanja posameznega bolnika v primeru prevelikega odmerjanja.

CHMP je opazil, da je bil del tega poglavja v zvezi s cilazaprilom usklajen z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila Vascace. Podatki o prekomernem odmerjanju hidroklorotiazida so skladni

z drugimi potrjenimi povzetki glavnih značilnosti zdravil s kombinacijami zaviralcev ACE in hidroklorotiazida (ramipril/hidroklorotiazid). CHMP je to poglavje potrdil.

Poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Predlagano besedilo v tem poglavju usklajenega označevanja je bilo enako besedilu v podatkovnem listu s temeljnimi podatki. V strnjeni obliki je predstavljalo nekatera pomembna dejstva o teh dveh molekulah. Ob pregledu novejših publikacij o tej temi niso bili odkriti novi podatki o cilazaprilu, za katere bi zdravniki menili, da bi bili lahko pomembni pri zdravljenju bolnikov z zdravilom Vascace Plus in bi jih bilo treba vključiti v ta dokument. Odstavek „Klinične študije/študije učinkovitosti“ je bil zaradi večje jasnosti nekoliko preoblikovan.

CHMP je potrdil usklajeno besedilo v tem poglavju.

Poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Predlagano besedilo v tem poglavju usklajenega označevanja je bilo enako besedilu v podatkovnem listu s temeljnimi podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, razen nekaterih dodatnih informacij o porazdelitvi cilazaprila in hidroklorotiazida. V strnjeni obliki predstavlja nekatera pomembna dejstva o teh dveh molekulah. Ob pregledu novejših publikacij o tej temi niso bili odkriti novi podatki o farmakokinetičnih lastnostih cilazaprila in hidroklorotiazida, za katere zdravniki menili, da bi bili lahko pomembni pri zdravljenju bolnikov z zdravilom Vascace Plus in bi jih bilo treba vključiti v ta dokument.

Podatki o farmakokinetiki hidroklorotiazida pri posebnih populacijah so bili dodani v poglavje 5.2. CHMP je potrdil usklajeno besedilo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je vključevalo vse podatke, navedene v posameznih povzetkih glavnih značilnosti zdravila v različnih državah. Vsebovalo je pomembne informacije o nekliničnih podatkih o varnosti v zvezi s cilazaprilom in hidroklorotiazidom.

CHMP je potrdil usklajeno besedilo.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Obseg napotitve je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so bili ocenjeni na podlagi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Vascace Plus in povezanimi imeni (glejte Dodatek I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Dodatku III.