

## **Liite II**

*Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle*

## Tieteelliset johtopäätökset

### *Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee lääkevalmistetta nimeltä Vascace Plus ja sen muita kauppanimiä (katso liite I)*

Vascace Plus on lääkevalmiste, joka sisältää silatsapriilia (angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä) ja hydroklooritiatsidia (tiatsididiureetti). Vascace Plus on tarkoitettu kohonneen verenpaineen hoitoon potilailla, joiden hoitovaste ei ole ollut riittävä kumpaakin lääkeainetta yksinään annettaessa.

Vascace Plus sisällytettiin valmisteyhtenvetojen yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon, koska jäsenvaltioissa oli tehty erilaisia päätöksiä lääkevalmisteen hyväksynnän osalta. Lääkevalmistekomitea arvioi useita valmisteyhtenvedossa havaittuja epäyhtenäisiä asiakokonaisuuksia.

#### **Kohta 4.1: Käyttöaiheet**

Myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa sanamuotoa yhtenäistettyä tekstiä varten: ”*Vascace Plus on tarkoitettu kohonneen verenpaineen hoitoon potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkästään silatsapriililla tai hydroklooritiatsidilla ja joiden tilaa on vakautettu molemmilla lääkeaineilla, joita on annettu erikseen yhtä suurina annoksina.*”

Tämä Vascace Plusin käyttöaiheita koskeva sanamuoto oli yhtäläinen monien EU-maiden valmisteyhtenvedoissa.

Hydroklooritiatsidin tapainen diureetti parantaa ACE-estäjän tehokkuutta stimuloimalla reniini-angiotensiinijärjestelmää ja muuttamalla kohonnutta verenpainetta enemmän reniinistä riippuvaiseksi. Ehdotetun käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija esitteli neljä Rochen rahoittamaa lumelääkekontrolloitua kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 2 084 verenpaineepotilasta. Lievästi tai kohtalaisesti kohonneesta verenpaineesta (alapaine 95–115 mmHg istuen mitattuna) kärsivistä potilaista 1 027 sai silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää, 453 potilasta vain silatsapriilia ja 366 vain hydroklooritiatsidia. Lumelääkettä sai 238 potilasta. Näistä potilaista yli 600 sai silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää vähintään kuuden kuukauden ajan, ja noin 200:aa potilasta hoidettiin tällä yhdistelmällä vähintään vuoden verran.

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden lisäksi yhdistelmän tehokkuutta arvioitiin myös niiden 1 297 potilaan osalta, jotka osallistuivat ensimmäisiin silatsapriilia yksilääkehoitona koskevan uuden lääkevalmisteen myyntilupahakemuksen tutkimuksiin. Näitä potilaita hoidettiin silatsapriililla, ja liitännäishoitona annettiin hydroklooritiatsidia.

Kun yhdistelmähoidon verenpainetta laskevaa vaikutusta arvioitiin, näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että kun silatsapriilihoitoon lisätään hydroklooritiatsidi, istuen mitattu alapaine laskee enemmän.

Yhdessä tutkimuksessa (protokolla nro N2960C) osoitettiin, että potilaiden istuen mitattu alapaine laski keskimäärin 4,3 mmHg ennen hydroklooritiatsidin lisäämistä ja 11,1 mmHg sen lisääksen jälkeen.

Lisäksi lievästi tai kohtalaisesti kohonneesta verenpaineesta kärsivien iäkkäämpien potilaiden keskuudessa tehtiin pitkäkestoinen satunnaistettu sokkoutettu monikeskustutkimus, joka sisälsi verrokkiryhmän. Tähän tutkimukseen osallistui yhteensä 214 potilasta, jotka olivat iältään 64–81-vuotiaita. Näistä potilaista 108:aa oli aluksi hoidettu silatsapriililla ja 106:tta hydroklooritiatsidilla. Näistä potilaista 68 reagoi silatsapriiliin ja 70 potilasta hydroklooritiatsidiin, kun näitä lääkeaineita oli annettu heille yksilääkehoitona. Potilaista 76 ei reagoanut yksilääkehoitoon, ja heille annettiin sittemmin yhdistelmähoitoa. Yhdistelmälääkehoitoa saaneella ryhmällä verenpainetta laskeva vaikutus säilyi tämän pitkäkestoisien tutkimuksen ajan, ja se oli samaa suuruusluokkaa kuin silatsapriili-hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen jälkeen havaittu vaikutus, mutta hoitoon ei kuitenkaan kehittynyt toleranssia. Yhdistelmälääkityksen verenpainetta laskevan vaikutuksen suuruusluokka ei enimmilläänkään (esimerkiksi 15 mmHg) lisännyt liian matalaan verenpaineeseen liittyvien tapahtumien esiintymistä, joka voisi olla huolenaihe iäkkäämpien potilaiden osalta.

Myyntiluvan haltija esitteli myös julkaistuja tutkimuksia, joissa arvioitiin silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää: Pordy *et al.* (1995; 1994), Martina *et al.* (1994), Yodfat *et al.* (1994) sekä Sanchez (1989).

Lääkevalmistekomitea totesi, että yhtä suurina annoksina annettujen vaikuttavien aineiden vapaasti yhdistämisen korvaaminen on hyväksyttävä käyttöaihe, joka perustuu pitkään kokemukseen niiden samanaikaisesta käyttämisestä. Myös liitännäishoito silatsapriilihoidon lisänä on hyväksyttävää, koska hydroklooritiatsidiannos on pieni ja sopii aloitusannokseksi potilaille, jotka eivät reagoi ACE I -hoitoon. Saatavana on lisäksi jonkin verran tietoa tehokkuudesta ja turvallisuudesta niiden potilaiden osalta, jotka eivät reagoi yksilääkehoitona annettuun silatsapriiliin. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että hydroklooritiatsidihoitoon liittämistä ja hoidon aloittamista hydroklooritiatsidihoitoon reagoimattomilla potilailla ei voida hyväksyä, koska kiinteässä yhdistelmässä käytetään vain suurinta silatsapriiliannosta ja annosta on titrattava suuremmaksi kunkin yksittäisen komponentin osalta erikseen.

Näiden pohdintojen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi käyttöaiheelle seuraavan yhtenäistetyn sanamuodon: ”*Vascece Plus on tarkoitettu kohonneen verenpaineen hoitoon potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkästään silatsapriililla.*”

#### **Kohta 4.2: Annostus ja antotapa**

Useat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että viiden milligramman annos silatsapriilia ja 12,5 milligramman annos hydroklooritiatsidia laskivat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään potilailla, joiden verenpaine oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut ja joiden verenpainetta ei saatu normaalistettua pelkästään silatsapriililla.

Ehdotetun annoksen (5 mg silatsapriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia) perustelemiseksi myyntiluvan haltija esitteli tuloksia useista lumelääkekontrolloiduista satunnaistetuista tutkimuksista. Niissä potilaat oli satunnaistettu yhteen monista mahdollisista hoitoryhmistä, joiden silatsapriiliannokset olivat 0,5 mg, 1,0 mg tai 2,5 mg sekä hydroklooritiatsidiannokset vastaavasti 6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg joko yksinään tai yhdistelmänä annettuina. Pienin annos, joka tuotti merkittävän vaikutuksen, oli 2,5/6,25 mg.

Suositus lääkevalmisteen ottamisesta kerran päivässä perustuu havaintoon jonka mukaan sinänsä hoitavaa annosta pienempi annos hydroklooritiatsidia yhdessä silatsapriilin kanssa lisää verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Aloitusannoksen (5,0 mg silatsapriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia) kaksinkertaistaminen paransi lääkevalmisteen tehokkuutta entisestään.

Yksittäisten tutkimusten analyysin perusteella vaikuttaa siltä, että käytännössä kaikki silatsapriiliannokset, jotka annettiin yhdessä 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen kanssa, vaikuttivat alapaineeseen samalla tavoin.

Näiden tietojen perusteella kerran päivässä otettava yhdistelmä, joka sisältää viisi milligrammaa silatsapriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia, on tarkoituksenmukainen kliininen valinta potilaille, joiden verenpaine ei normalistu yksilääkehoitona annettulla silatsapriililla.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan annostusta koskevan yhtenäistetyn sanamuodon: ”*Vascece Plusin annostus on yksi tabletti (5,0 mg silatsapriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia) kerran päivässä.*”

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Useimpien maiden valmisteyhteenvedoissa on käytetty tässä kohdassa perustietolomakkeen (core data sheet) sanamuotoa, joka koskee munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon: ”*Kun tarvitaan samanaikaista diureettihoidoa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, silatsapriilin kanssa suositellaan käytettäväksi loop-diureettia tiatsididiureetin sijasta. Sen vuoksi Vascece Plusia ei suositella potilaille, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (katso kohta 4.3).*”

#### *Maksakirroosia sairastavat potilaat*

Maksakirroosia tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevat annostussuositukset vaihtelivat huomattavasti eri jäsenvaltioissa. Monissa maissa tätä potilasryhmää ei ollut mainittu ollenkaan kohdassa 4.2. Toisissa maissa tekstiä oli muutettu siten, että siihen oli sisällytetty maksan vajaatoiminta, tai lääkevalmisteen käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli ilmoitettu vasta-aiheiseksi.

Maksan vajaatoiminnan, sydän- ja verenkiertoelimistön toiminnan sekä verenpaineen patofysiologinen yhteys on monimutkainen. Hoito on hankalaa ja sitä tarvitaan melko harvoin, koska kirroosipotilailla tavataan pikemminkin matalaa verenpainetta. Yhdistelmähoito verenpainelääkkeillä on tarpeen vain hyvin harvoin. Silatsapriilin hoidollisten ominaisuuksien vuoksi hoidossa on kuitenkin noudatettava suurta varovaisuutta, mitä koskeva ristiviite on lisätty kohtaan 4.4.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon: ”Koska maksakirroosia sairastavilla potilailla, joita hoidetaan vakioannoksella ACE-estäjillä, voi esiintyä huomattavan matalaa verenpainetta, annos on titrattava varovaisuutta noudattaen kummankin komponentin osalta, jos maksakirroosipotilaita on hoidettava silatsapriililla ja hydroklooritiatsidilla (katso kohta 4.4).”

#### *Iäkkäät*

Monien maiden valmisteyhteenvedoissa käytettiin samaa tai hieman muutettua sanamuotoa. Koska hoitoa ei ole tarkoitettu aloitettavaksi kiinteällä yhdistelmällä, lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon: ”Kliinisissä tutkimuksissa silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin tehokkuus ja siedettävyyden samanaikaisesti annettuina oli samankaltaista iäkkäillä ja nuoremmilla verenpainepotilailla, joskin farmakokineettiset tiedot osoittavat, että molempien komponenttien puhdistuma oli pienentynyt iäkkäillä potilailla (katso kohta 5.2).”

#### *Lapset*

Lääkevalmistekomitea päätti, että Vascace Plusia ei suositella käytettäväksi lasten hoidossa.

### **Kohta 4.3: Vasta-aiheet**

Myyntiluvan haltija myönsi, että jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedot sisälsivät paljon vasta-aiheita, ja perusteli sitä seuraavasti:

- Vasta-aiheet olivat joskus pikemminkin *suhteellisia* kuin *absoluuttisia*. Joissakin valmisteyhteenvedoissa suhteellisia vasta-aiheita käsiteltiin kohdassa 4.4 (varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) kohdan 4.3 sijasta.
- Tiettyjä potilasryhmiä koskevien turvallisuustietojen puute oli ainoa peruste luetella tiettyjä vasta-aiheita.
- Sairaudet, joita ei suositella hoidettavan Vascace Plusilla (esimerkiksi hyperaldosteronismi), on lueteltu vasta-aiheiksi, vaikka lääkevalmiste ei sinänsä aiheuta erityistä haittaa näiden sairauksien hoidossa.

Lääketurvatyöryhmän suosituksen mukaan angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjät ovat vasta-aiheisia raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana mutta eivät raskauden ensimmäisen kolmanneksen tai imetyksen aikana. Lääkevalmistekomitea päätti muuttaa kohdassa ”Raskaus ja imetys (katso kohta 4.6)” olevan tekstin muotoon ”Raskauden toinen ja kolmas kolmanneksen (katso kohdat 4.4 ja 4.6)”.

### **Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jäsenvaltioiden välillä oli eroja varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia koskevan tekstin yksityiskohtaisuudessa.

Joissakin jäsenvaltioissa varoituksiin oli lisätty lisätietoja matalaa verenpainetta, renovaskulaarista verenpainetauti tai munuaisvaltimon ahtaumaa, munuaisensiirtoa, lääkevalmisteen käyttöä samanaikaisen sydänsairauden kanssa, anemiaa, yskää, etnisiä ryhmiä, primaarista aldosteronismia ja dopingia koskevista riskeistä.

Silatsapriilia koskevien varoitusten ja varotoimien osalta myyntiluvan haltija ehdotti samankaltaista tekstiä, jota oli käytetty hiljattain yhtenäistetyssä Vascace-lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa.

Kohtaa 4.4 koskevan ehdotuksensa tueksi myyntiluvan haltija esitteli tieteellisestä kirjallisuudesta peräisin olevia arvioita ACE-estäjien ja tiatsididiureettien haittavaikutuksista:

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

Joissakin valmisteyhteenvedoissa otsikon ”matala verenpaine” alla oli varoituksia nukutusaineiden käytöstä. Myyntiluvan haltija ehdotti, että kohtaan 4.4 lisätään tätä koskeva erillinen varoitus.

#### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Myyntiluvan haltija ehdotti, että valmisteyhteenvedoon lisätään munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavia potilaita koskeva varoitus silatsapriili- ja hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon seurauksena aiheutuvasta matalasta verenpaineesta ja munuaisten vajaatoiminnasta.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa mukauttamaan Vascace Plus -valmisteyhteenvedon Vascace-valmisteyhteenvedon kanssa ja hyväksyi tätä kappaletta koskevan yhtenäistetyt sanamuodon.

#### ***Angioedeema***

Myyntiluvan haltija ehdotti angioedeeman oireiden tai merkkien kuvaamista ytimekkäämmin kuin joissakin nykyisissä valmisteyhteenvedoissa ja termin ”akuutti orofaryngaalinen edeema ja hengitysteiden ahtauma” käyttämistä (kuten Meylerin arvioissa). Ehdotettu teksti sisältää angioedeeman ensiapua koskevan yleisen maininnan. Erityisiä hoito-ohjeita ei annettu, koska hoitoprotokollat saattavat vaihdella maittain.

#### ***Anafylaksia***

Joissakin valmisteyhteenvedoissa oli yksityiskohtainen kuvaus anafylaktisen reaktion oireista. Myyntiluvan haltijan ehdottama ja lääkevalmistekomitean hyväksymä anafylaksiaa koskeva teksti oli yhdenmukainen Vascace Plusia koskevien nykyisten perustietolomakkeiden sekä Meylerin ja Martindalen ACE-estäjiä koskevien arvioiden kanssa.

#### ***Maksan toimintahäiriöt***

Maksan toimintahäiriöitä koskeva tekstiehdotus sisälsi kaikki Vascace Plusin perustietolomakkeessa ja jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa annetut tiedot, ja se oli yhdenmukainen Meylerin ja Martindalen arvioissa käytetyn sanamuodon kanssa. Huomautus, joka koski suurempaa matalan verenpaineen riskiä kirroosipotilailla, oli jo lisätty joihinkin valmisteyhteenvedoihin, ja Meylerin arvio tuki tätä huomautusta. Myyntiluvan haltijan laatima tekstiehdotus sisälsi myös lisäkommentin, joka koski ACE-estäjien käyttöä maksakirroosista ja askiteksesta kärsivillä potilailla, kuten lääkevalmistekomitea oli suositellut Vascacen EU:n jäsenvaltioissa yhtenäistetyt valmisteyhteenvedon osalta.

#### ***Seerumin elektrolyytit***

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hyponatremia ja kuivuminen, liittyvät pääasiassa tiatsideihin, kun taas ACE-estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa. Myyntiluvan haltijan ehdottama teksti perustui Meylerin ACE-estäjiä ja tiatsididiureetteja koskeviin arvioihin, ja se on yhdenmukainen Vascace Plusin perustietolomakkeen sekä useimpien nykyisten valmisteyhteenvedojen kanssa.

Joissakin valmisteyhteenvedoissa suositeltiin neste- ja elektrolyyttihäiriöiden korjaamista ennen hoidon aloittamista. Myyntiluvan haltija ei kuitenkaan ehdottanut tällaisen varoituksen lisäämistä, koska asia on ilmaistu jo ehdotetun valmisteyhteenvedon sisältämässä varoituksessa, jossa potilaita kehoitetaan tutkituttamaan munuaistensa toiminta ja elektrolyyttiarvot säännöllisesti.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän perustelun.

#### ***Kihti***

Joissakin Vascace Plusin valmisteyhteenvedoissa kihti oli mainittu vasta-aiheena lääkevalmisteen käytölle, ja useimmissa muissa valmisteyhteenvedoissa sekä perustietolomakkeissa se oli sisällytetty kohtaan 4.4. Myyntiluvan haltija ehdotti, että kohtaan 4.4 lisätään kihtiä koskeva erillinen varoitus.

On laajalti tiedossa, että tiatsidiryhmän lääkeaineet voivat suurentaa virtsahappopitoisuuksia (Meyler, Martindale). Kirjallisuuskatsauksen perusteella vaikuttaa kuitenkin siltä, että pieninä annoksina (esimerkiksi 12,5 mg päivässä) hydroklooritiatsidi lisää seerumin virtsahappopitoisuutta vain niin vähän, ettei sillä välttämättä ole kliinistä merkitystä. Lisäksi ACE-estäjän lisääminen saattaa heikentää tätä vaikutusta vielä lisää. Tämän perusteella myyntiluvan haltija ehdotti, että valmisteyhteenvedoon lisätään tiatsidien käyttöä kihtiä sairastavilla tai sairastaneilla potilailla koskeva varoitus, mutta kihtiä ei kuitenkaan pidetä käytön vasta-aiheena.

### **Porfyria**

Nykyisissä perustietolomakkeissa ja joissakin valmisteyhteenvedoissa oli Martindalen arvioon perustuva varoitus, joka koski tiatsidien käyttöä porfyriapotilailla. Varoitus perustuu luultavasti huolenaiheisiin, jotka koskevat lääkevalmisteen ja sulfonamidiryhmän antibioottien välistä ristireaktiivisuutta, sillä sen tiedetään pahentavan porfyriaa. Monet viranomaiset (esimerkiksi eurooppalainen porfyria-aloite <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; akuutin porfyrian lääketietokanta <http://www.drugs-porphyrria.com>) ovat kuitenkin määrittäneet hydroklooritiatsidin turvallisiksi tai todennäköisesti turvallisiksi. Tämän vuoksi myyntiluvan haltija ehdotti sanamuodon muuttamista seuraavalla tavalla: ”*Vascace Plusin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta porfyriaa sairastavien potilaiden hoidossa.*”

### **Lipidiprofiili**

Useat Vascace Plusin valmisteyhteenvedot sisälsivät tiatsidien vaikutusta lipidiprofiiliin koskevan varoituksen.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen sisällyttää tämä tiatsidien hättäväikutus kohtaan 4.8 mutta ei kohtaan 4.4.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi useimmat myyntiluvan haltijan ehdotukset raskautta lukuun ottamatta. Myyntiluvan haltija hyväksyi lääkevalmistekomitean huomautuksen, ja yhtenäistetyssä tekstissä käytettiin lääketurvatyöryhmän suosittelemaa sanamuotoa.

### **Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vascace Plusin osalta oli lueteltu monia lääkevalmisteita yhdessä tai useammassa jäsenvaltiokohtaisessa valmisteyhteenvedossa. Mahdollisesti yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkevalmisteiden määrä on Vascace Plusin osalta tuntuvasti suurempi kuin pelkästään silatsapriilin osalta, koska tekstiin oli lisätty lukuisia molekyyliä, joiden kanssa hydroklooritiatsidin epäiltiin aiheuttavan mahdollisia yhteisvaikutuksia.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa yhtenäistämään tämän kohdan ACE I -komponentin osalta Vascacen yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon mukaisesti. Hydroklooritiatsidin osalta myyntiluvan haltijaa kehoitettiin lisäämään mahdolliset yhteisvaikutukset digoksiinin kanssa sekä täydentämään luetteloa seuraavilla aineilla: depolarisoimattomat lihasrelaksantit, kalsiumsuolat ja D-vitamiini, antikolinergit, amantidiini, soluja tuhoavat lääkeaineet ja siklosporiini.

Lääkevalmistekomitean pyynnöstä myyntiluvan haltija muutti valmisteyhteenvedoa. Silatsapriilin tai hydroklooritiatsidin kanssa mahdollisesti yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkeaineiden luettelo ajantasastettiin. Lääkevalmistekomitea hyväksyi mahdollisista yhteisvaikutuksista ja niiden seurauksista annetut tiedot.

### **Kohta 4.6: Fertiliteetti, raskaus ja imetys**

Myyntiluvan haltijan ensimmäisissä valmisteyhteenvedo- ja perustietolomake-ehdotuksissa oli jonkin verran lisätietoa ACE-estäjien käyttämisestä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Sitä pidettiin vasta-aiheena ACE-estäjien käyttämiselle. Tämä perustui epidemiologisen tutkimuksen tuloksiin, joiden mukaan ACE-estäjille altistumiseen ainoastaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi suurentunut sikiön merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski, mukaan luettuina keskushermostojärjestelmän ja munuaisten epämuodostumat.

Lääkevalmistekomitea ei hyväksynyt myyntiluvan haltijan näkemystä. ACE-estäjien teratogeenista potentiaalia koskevan arvioinnin ja keskustelun perusteella lääketurvatyöryhmä (PhVWP) päätti, ettei ACE-estäjien käytön määrittäminen vasta-aiheiseksi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ole perusteltua, koska teratogeenista riskiä koskeva näyttö on rajallista.

Lääkevalmistekomitea päätti, että maininta vasta-aiheisuudesta raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on poistettava Vascace Plusin valmisteyhteenvedosta ja että sen fertilitteettiä, raskautta ja imetystä koskevaa kohtaa on ajantasaistettava lääketurvatyöryhmän suositteleman sanamuodon mukaisesti.

Alkuperäinen Vascace Plusin hydroklooritiatsidikomponenttia koskeva tekstiehdotus oli jo lääketurvatyöryhmän sanamuodon mukainen. Sen vuoksi kyseistä kohtaa ei muutettu.

Rintaruokinnan osalta muutettu tekstiehdotus on yhtenäistetty hyväksytyyn Vascace-valmisteyhteenvedon mukaiseksi vähäisin muutoksin, jotka koskivat silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn tekstin.

#### **Kohta 4.7: Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ehdotettu teksti oli yhtäläinen jäsenvaltioiden nykyisten Vascace Plus -valmisteyhteenvedojen sanamuodon kanssa, ja se oli sama kuin vastaava ehdotus Vascace-lääkevalmisteen EU:n laajuudessa uudistetussa versiossa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen farmakologinen toimintatapa saattaa vaikuttaa ajokykyyn, ja hyväksyi seuraavan sanamuodon: *”Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että Vascace Plus -hoidon aikana saattaa toisinaan ilmetä huimausta ja väsymystä (katso kohdat 4.4 ja 4.8).”*

#### **Kohta 4.8: Haittavaikutukset**

Myyntiluvan haltija on ajantasaistanut turvallisuusprofiilia koskevan tiivistelmäehdotuksen, jossa otetaan huomioon uusimmat ohjeet sekä yleisyyttä koskeva määritelmä, jota on käytetty tukevana näyttönä käytetyissä tutkimuksissa.

Myyntiluvan haltija käytti julkaistuja meta-analyyseja yksilääke- ja yhdistelmähoidosta tämän kohdan perusteena.

Arviot haittavaikutusten yleisyydestä perustuivat niiden potilaiden määrään, jotka ilmoittivat kustakin haittavaikutuksesta Vascace Plusia koskevien kliinisten tutkimusten aikana. Valmisteyhteenvedon niiden haittavaikutusten osalta, joita ei ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, vastaava yleisyysluokka on määritetty käyttämällä ”kolmen sääntöä” valmisteyhteenvedon laatimista koskevissa ohjeissa suositellun mukaisesti.

Päänsärky-haittavaikutus on sisällytetty silatsapriiliin liittyvien haittavaikutusten luetteloon, lääkevalmistekomitean kehotuksen mukaan luokkaan ”yleinen”. Alakohtaan C: *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus* on lisätty seuraava selittävä huomautus: *”Päänsärky on yleisesti ilmoitettu haittavaikutus, joskin päänsärkyä esiintyy enemmän lumelääkettä saaneilla potilailla kuin silatsapriilia ja hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla.”*

Lisäksi elinluokkien nimityksiä ja järjestystä on muutettu silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin osalta MedDRA-järjestelmän mukaisesti.

Haittavaikutus ”lupuksen kaltainen oireyhtymä” on nyt merkitty immuunijärjestelmä-kohtaan molemmissa haittavaikutustaulukon alakohdissa (esimerkiksi silatsapriiliin liittyvät haittavaikutukset ja hydroklooritiatsidiin liittyvät haittavaikutukset).

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen sen jälkeen, kun Vascace Plusin valmisteyhteenvedossa käytetyt yleisyysluokat oli yhtenäistetty Vascacen valmisteyhteenvedoa vastaaviksi. Lääkevalmistekomitean kehotuksesta rytmihäiriö-haittavaikutus, joka oli jo merkitty silatsapriilin haittavaikutustaulukkaan, lisättiin myös hydroklooritiatsidin haittavaikutustaulukkaan.

#### **Kohta 4.9: Yliannostus**

Myyntiluvan haltija ehdotti ytimekkäitä ohjeita silatsapriilin ja hydrokloorin yhdistelmän yliannostuksen hoitoon, koska liian yksityiskohtaiset tiedot eivät välttämättä vastaa tiettyjen yliannostuspotilaiden tilannetta.

Lääkevalmistekomitea totesi, että tämän kohdan silatsapriiliosio oli yhtenäistetty hyväksytyn Vascace-valmisteyhteenvedon mukaiseksi. Hydroklooritiatsidin yliannostusta koskevat tiedot ovat muiden hyväksytyjen ACE I -estäjien ja hydroklooritiatsidin yhdistelmien (ramipriili ja hydroklooritiatsidi) valmisteyhteenvedojen mukaisia. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän kohdan.

### **Kohta 5.1: Farmakodynamiikka**

Tätä kohtaa varten ehdotettu teksti yhtenäistettyä valmisteyhteenvetoa varten vastasi täysin perustietolomakkeen sanamuotoa. Kohdassa esitettiin ytimekkäällä tavalla joitakin tärkeitä seikkoja näistä kahdesta molekyylistä. Tätä aihetta koskevien viimeaikaisten julkaisujen arvioinnin perusteella silatsapriilista ei havaittu sellaista uutta tietoa, joka olisi olennaista potilaitaan Vascace Plusilla hoitaville lääkäreille ja joka olisi täytynyt lisätä tähän asiakirjaan. Kliinisiä tutkimuksia ja tehokkuutta käsitteleviä tutkimuksia koskevaa kappaletta muokattiin hieman selvyuden parantamiseksi.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän kohdan yhtenäistetyn sanamuodon.

### **Kohta 5.2: Farmakokinetiikka**

Lukuun ottamatta eräitä lisätietoja, joita esitettiin silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin jakautumisesta, tätä kohtaa koskeva tekstiehdotus yhtenäistettyä valmisteyhteenvetoa varten oli yhtäläinen myyntiluvan haltijan perustietolomakkeiden sanamuodon kanssa. Kohdassa esitettiin ytimekkäällä tavalla joitakin tärkeitä seikkoja näistä kahdesta molekyylistä. Tätä aihetta koskevien viimeaikaisten julkaisujen arvioinnin perusteella silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin farmakokinetiikasta ei havaittu sellaista uutta tietoa, joka olisi olennaista potilaitaan Vascace Plusilla hoitaville lääkäreille ja joka olisi täytynyt lisätä tähän asiakirjaan.

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaa tietyissä potilasryhmissä koskeva tieto on lisätty kohtaan 5.2. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon.

### **Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto sisälsi kaikki eri maiden omissa valmisteyhteenvedoissa esitetyt tiedot. Sanamuoto sisälsi kaiken olennaisen silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin ei-kliinisistä turvallisuustiedoista.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon.

***Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyserkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle***

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyserkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen,
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällyserkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyt tieteellisen keskustelun pohjalta,

CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyserkinnät ja pakkausseloste esitetään Vascace Plusia ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.