

II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Vascace Plusi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Vascace Plus on kombinatsioon tsilasapriilist (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor) ja hüdroklorotiasiidist (tiasiiddiureetikum). Vascace Plusi kasutatakse hüpertensiooni raviks patsientidel, kellel kummagi koostisaine eraldi annustamine ei anna rahuldavaid tulemusi.

Vascace Plus lisati ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite loetellu, sest liikmesriikides on ravimi müügilubade andmise kohta vastu võetud erinevaid otsuseid. Inimravimite komitee kaalus mitmeid vastuolulisi punkte ravimiinfos.

Lõik 4.1 – Näidustused

Müügiloa hoidja esitas ühtlustamiseks järgmise sõnastuse: „*Vascace Plus on näidustatud hüpertensiooni raviks patsientidel, kelle vererõhku ei saa piisavalt reguleerida ainult tsilasapriiliga või ainult hüdroklorotiasiidiga ja kelle vererõhk on stabiliseeritud nende koostisosade kasutamisel samas vahekorras.*”

Vascace Plusi näidustuste sõnastused kattusid paljudes Euroopa Liidu riikides.

Diureetikumid, nagu hüdroklorotiasiid, suurendavad ACE-inhibiitorite efektiivsust, stimuleerides reniin-angiotensiini süsteemi ja muutes vererõhku reniinist rohkem sõltuvaks.

Esitatud näidustuse toetamiseks esitas müügiloa hoidja neli Roche rahastatud platseebokontrolliga kliinilist uuringut, milles osales 2084 hüpertensiooniga patsienti. Patsientidel oli kerge või mõõdukas hüpertensioon (diastoolne vererõhk istudes 95–115 mmHg). 1027 patsienti raviti tsilasapriili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga, 453 patsienti tsilasapriiliga, 366 patsienti ainult hüdroklorotiasiidiga ja 238 patsienti said platseebot. Rohkem kui 600 patsienti raviti tsilasapriili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga 6 kuud või kauem ja ligikaudu 200 patsienti raviti selle kombinatsiooniga ühe aasta jooksul või kauem.

Lisaks nendes kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele oli seda kombinatsiooni hinnatud ka tsilasapriili monoterapia kasutusloa taotluse juures esitletud uuringutes, milles 1297 patsienti said tsilasapriili ja adjuvanti hüdroklorotiasiidi.

Selle kombinatsiooni vererõhku langetava mõju hindamine näitas, et hüdroklorotiasiidi lisamine tsilasapriilil põhinevasse raviskeemi vähendab veelgi istudes mõõdetavat diastoolset vererõhku (SDBP).

Ühes uuringus (protokoll nr N2960C) näidati, et kokkuvõttes langes patsientide vererõhk enne hüdroklorotiasiidi lisamist 4,3 mmHg ja pärast hüdroklorotiasiidi lisamist 11,1 mmHg.

Lisaks viidi spetsiaalselt eakatel kerge või mõõduka hüpertensiooniga patsientidel läbi pikaajaline, randomiseeritud, paralleelrühmadega, mitmekeskuseline pimeuuring. Selle uuringus osales kokku 214 patsienti (vanuses 64–81 aastat). Nendest 108 patsienti oli varem ravitud tsilasapriiliga ja 106 patsienti hüdroklorotiasiidiga. Tsilasapriili monoterapiale tekkis ravivastus 68 patsiendil ja hüdroklorotiasiidi monoterapiale 70 patsiendil. Ravile mitteallunud 76 patsiendil hakati kasutama kombinatsioonravi. Hüpertensioonivastane toime püsis tsilasapriili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi saanud rühmas pikaajalise uuringu kestel ja oli tugevuselt sarnane ravi esimeste nädalate järel ilmnunud tulemustega, ilma et ravi suhtes oleks kujunenud taluvus. Kombinatsioonravi hüpertensioonivastase toime maksimaalse tugevuse juures (st 15 mmHg) ei sagenenud hüpotensioonijuhud, mis võiksid eakatele patsientidele probleeme tekitada.

Samuti esitles müügiloa hoidja avaldatud uuringuid, milles oli hinnatud tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud kasutamist: Pordy *et al* (1995; 1994), Martina *et al* (1994), Yodfat *et al* (1994) ning Sanchez (1989).

Inimravimite komitee märkis, et tuginedes pikaajalistele kogemustele ravimite kooskasutamisel on samades annustes võetavate eraldi toimeainete asendamine sobiv näidustus. Tsilasapriili täiendamist

hüdroklorotiasiidiga võib lubada ka seetõttu, et viimase annus on väike ja sobib ACE-inhibiitorile mittevastavate patsientide kombinatsioonravi algannuseks. On olemas ka andmed selle kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta tsilasapriili monoterapiale mittevastavate hulgas. Inimravimite komitee leidis, et ravimi kasutamist hüdroklorotiasiidravile mittevastajatel ja hüdroklorotiasidi täiendamiseks ei saa pidada vastuvõetavaks, sest fikseeritud kombinatsioonis on saada ainult tsilasapriili suurim annus, kuid annust peab tiitrima üksikute koostisainete kaupa.

Nendele kaalutlustele tuginedes, kinnitas inimravimite komitee näidustuse järgmise ühtlustatud sõnastuse: „*Vascace Plus on näidustatud hüpertensiooni raviks patsientidel, kelle vererõhku ei saa ainult tsilasapriiliga piisavalt reguleerida*”.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Mitmed kliinilised uuringud näitasid, et kerge või mõõduka hüpertensiooniga patsientidel, kelle vererõhku ei olnud õnnestunud normaliseerida ainult tsilasapriiliga, vähendasid 5 mg tsilasapriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasidi vererõhku rohkem kui kumbki koostisaine eraldi.

Esitatud annuse (5 mg tsilasapriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasidi) põhjendamiseks esitles müügiloa hoidja mitmest platseebokontrollitud uuringust saadud andmeid. Nendes uuringutes olid patsiendid jaotatud juhuslikkuse alusel erinevate võimalike ravirühmade vahel, milles kasutati kas iseseisvalt või koos teise ravimiga tsilasapriili annuseid 0,5 mg, 1,0 mg ja 2,5 mg ning hüdroklorotiasidi annuseid 6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg. 2,5/6,25 mg oli väikseim annus, millel oli oluline mõju. Soovitus üks kord ööpäevas manustamiseks põhineb avastusel, et hüdroklorotiasidi ja tsilasapriili kombineeritud näival subterapeutiline annus toob kaasa hüpertensioonivastase toime tugevnemise. Esialgse annuse kahekordistamine (5,0 mg tsilasapriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasidi) tõi kaasa efektiivsuse edasise kasvu.

Üksikuuringute analüüsist nähtus, et manustamisel koos 25 mg hüdroklorotiasiidiga oli peaaegu kõikidel tsilasapriili annustel vererõhu madalaimale väärtusele samasugune mõju.

Nendest andmetest lähtudes on üks kord ööpäevas 5 mg tsilasapriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasidi kombineeritud manustamise korral tegu ratsionaalse kliinilise valikuga patsientide jaoks, kelle vererõhku ei saa tsilasapriili monoterapiaga normaliseerida.

Inimravimite komitee kinnitas annustamise jaoks järgmise ühtlustatud sõnastuse: „*Vascace Plusi annus on üks tablett (5,0 mg tsilasapriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasidi) üks kord ööpäevas*”.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus, mis käib puuduliku neerutalitlusega patsientide kohta, on enamikus riikides kasutatud põhilises infolehes olevat sõnastust. Inimravimite komitee nõustus järgmise sõnastusega: „*Kui raske neerupuudulikkusega patsiendid vajavad samal ajal diureetilist ravi, tuleb kasutamisel koos tsilasapriiliga eelistada lingudiureetikumi tiasiiddiureetikumile. Seetõttu ei soovitata Vascace Plusi kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3)*”.

Maksatsirroosiga patsiendid

Annustamissoovitused tsirroosiga / maksatalitluse häiretega patsientidele erinesid liikmesriikides suurel määral. Mitmes riigis puudus lõigus 4.2 teave selle patsiendirühma kohta. Teistes riikides oli esitatavasse teabesse tehtud parandusi, mis käisid ka maksatalitluse puudulikkuse kohta, või väideti, et ravim on vastunäidustatud maksapuudulikkusega patsientidele.

Maksakahjustuse, kardiovaskulaarse talitluse ja arteriaalse hüpertensiooni patofüsioloogilised seosed on kompleksed. Ravi on keeruline ja üsna katkendlik, sest tsirroosiga patsientidel on kalduvus vererõhu languseks. Kombineeritud ravi hüpertensioonivastaste ravimitega on harva vajalik.

Tsilasapriili raviomaduste tõttu tuleb ravimisel olla väga ettevaatlik ja lõiku 4.4. lisati vastav ristviide. Inimravimite komitee nõustus järgmise sõnastusega: „*Kui maksatsirroosiga patsient vajab ravi tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidiga, peab mõlemat koostisainet eraldi hoolikalt tiitrima, sest ravimisel ACE-inhibiitorite tavaliste annustega võib maksatsirroosiga patsientidel tekkida suur hüpotensioon (vt lõik 4.4)*”.

Eakad patsiendid

Mitmetes riikides kasutati ravimi omaduste kokkuvõttes samasugust või pisut muudetud sõnatust. Et ravi alustamist kindlaksmääratud kombinatsiooniga ette ei nähta, kinnitas inimravimite komitee järgmise sõnastuse: „*Samal ajal manustatavate tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi efektiivsus ning talutavus olid kliinilistes uuringutes samasugused nii eakatel kui ka noorematel hüpertensiooniga patsientidel, ehkki farmakokineetilised andmed näitavad, et mõlema koostisaine kliirens on eakatel patsientidel madalam (vt lõik 5.2)*”.

Lapsed

Inimravimite komitee nõustus, et Vascace Plusi kasutamine lastel ei ole soovitatav.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Müügiloa hoidja nõustus mitmete vastunäidustustega, mis on eri liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes ja selgitas, et:

- vastunäidustused on mõnikord pigem suhtelised, aga mitte absoluutsed. Mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes käsitleti suhtelisi vastunäidustusi lõigus 4.4 (Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel), aga mitte lõigus 4.3;
- teatud vastunäidused olid loetletud üksnes põhjusel, et puudusid teatud patsiendirühmade ohutusandmed;
- „vastunäidustustena” on loetletud tervisehäired, mille korral Vascace Plusi kasutamine ei ole teatud viisil kahjulik, vaid ei ole soovitatav (nt hüperaldosteronism).

Ravimiohutuse töörühma soovitude kohaselt on angiotensiini muundava ensüümi inhibiitorid vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril, kuid mitte raseduse esimesel trimestril ning imetamise ajal. Inimravimite komitee nõustus vastavas lõigus muutma teksti „*Rasedus ja imetamine (vt lõiku 4.6)*” kujule „*Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)*”.

Lõik 4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatuste ja ettevaatusabinõude kasutamisel võetavate meetmete üksikasjalikkuse osas oli liikmesriikide vahel erinevusi.

Mõnes liikmesriigis lisati hoiatustele täiendavat teavet hüpotensiooni riski, renovaskulaarse hüpotensiooni / neeruarteri stenoosi, neerusiirdamise, kaasneva südamehaiguse korral kasutamise, aneemia, kõha, etniliste rühmade, primaarse aldosteronismi ja dopingu kohta.

Tsilasapriili hoiatuste ja ettevaatusabinõude korral pakkus müügiloa hoidja kinnitamiseks teksti, mis sarnaneb Vascace hiljuti ühtlustatud tekstiga.

Müügiloa hoidja esitas lõigu 4.4 väljapakutud teksti toetuseks teaduskirjanduses leiduvaid ülevaateid ACE-inhibiitorite ja tiasiiddiureetikumite kõrvaltoimete kohta:

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

Mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes olid pealkirja „Hüpotensioon” all hoiatused anesteetikumite kasutamise kohta. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku lisada lõiku 4.4 selle probleemi kohta eraldi hoiatus.

Neerukahjustus

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku lisada hoiatus hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse kohta, mis tekib tsilasapriili ning hüdroklorotiasiidi kombineeritud kasutamise tagajärjel neeruarteri stenoosiga patsientidel.

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal viia Vascace Plusi ravimi omaduste kokkuvõtte kooskõlla Vascace jaoks heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõttega ja kinnitas ühtlustatud sõnastuse selle alalõigu jaoks.

Angioödeem

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku kirjeldada angioödeemi sümptomeid/nähte lühemalt kui mõnes praeguses ravimi omaduste kokkuvõttes ja kasutada terminit „*akuutne orofarüingeaalne ödeem ja hingamisteede obstruktsioon*” (nagu Meyleri ülevaates). Väljapakutud tekst sisaldas üldist teavet esmaabi andmise kohta angioödeemi korral. Kindlaid nõuandeid raviks ei antud, sest raviprotokollid võivad eri riikides olla erinevad.

Anafülaksia

Mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldati anafülaksia sümptomeid üksikasjalikult. Müügiloa hoidja pakutud ja inimravimite komitee kinnitatud tekst anafülaksia kohta oli vastavuses Vascace Plusi põhilise infolehe ning Meyleri ja Martindale'i ülevaadetega ACE-inhibiitorite kohta.

Maksahaigused

Esitatud teksti maksahaiguste osa võttis kokku kogu teabe, mis sisaldus Vascace Plusi kohalikes ravimi omaduste kokkuvõtetes ja põhilises infolehes ning vastas Meyleri ja Martindale'i ülevaadetes kasutatud sõnastusele. Mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes juba varem leiduvat märkust tsirroosiga patsientidel oleva suurema hüpotensiooniriski kohta toetas Meyleri ülevaade. Müügiloa hoidja välja pakutud tekst sisaldas täiendavat märkust ACE-inhibiitorite kasutamise kohta maksatsirroosi või astsiidiga patsientidel, mida inimravimite komitee oli soovitanud kasutada Vascace ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamisel Euroopa Liidus.

Seerumi elektrolüüdid

Elektrolüütide tasakaalu häired, nagu hüpokaleemia, hüponatreemia ja dehüdratsioon, on peamiselt seotud tiasiididega, samal ajal kui ACE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat. Müügiloa hoidja välja pakutud tekst põhines Meyleri ülevaatel ACE-inhibiitorite ja tiasiiddiureetikumite kohta ning on vastavuses põhilise infolehe ja kõige uuemate Vascace Plusi ravimi omaduste kokkuvõtetega. Mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse korrigeerida vedeliku- ja elektrolüüditasakaalu häired enne ravi alustamist. Siiski ei pannud müügiloa hoidja ette selliste hoiatuste lisamist, sest leidis, et sedasama eeldab ka väljapakutud ravimi omaduste kokkuvõttes sisalduv hoiatus, mis näeb ette patsientide neerutalitluse ja elektrolüütide tasakaalu regulaarset jälgimist. Inimravimite komitee nõustus sellise lähenemisega.

Podagra

Mõnes Vascace Plusi ravimi omaduste kokkuvõttes oli podagra loetletud vastunäidustusena ning enamikus teistes ja ka põhilises infolehes oli see lõigus 4.4. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku lisada lõiku 4.4 eraldi hoiatus podagra kohta.

Laialdaselt on teada, et tiasiidide ravimirühm võib suurendada kusihappe sisaldust (Meyler; Martindale). Siiski nähtub kirjanduse ülevaatest, et hüdroklorotiasiidi väike annus (st 12,5 mg ööpäevas) on seotud vaid minimaalse seerumi kusihappesisalduse suurenemisega, millel ei pruugi olla kliinilist tähtsust. Veelgi enam, ACE-inhibiitori lisamine võib seda toimet veelgi nõrgendada. Seda arvesse võttes soovitas müügiloa hoidja lisada hoiatuse tiasiidide kasutamise kohta patsientidel, kellel on anamneesis podagra, kuid mitte lisada podagrat vastunäidustuste hulka.

Porfüüria

Praeguses põhilises infolehes ja mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes on hoiatus tiasiidide kasutamise kohta porfüüriaga patsientidel, mille aluseks on Martindale'i ülevaates olev hoiatus. Hoiatuse aluseks võib olla võimalus risttoimete tekkeks sulfoonamiidantibiootikumitega, mis teadaolevalt raskendavat porfüüriat. Praegu nimetavad mitmed ametiasutused hüdroklorotiasiidi siiski „ohutuks” või „tõenäoliselt ohutuks” (nt Euroopa porfüüriaalgatus, <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; ägeda porfüüria ravimite andmebaas, <http://www.drugs-porphyrria.com>). Sellest tulenevalt tegi müügiloa hoidja ettepaneku muuta sõnastust järgmiselt: „*Porfüüriaga patsientidel peab Vascace Plusi kasutama ettevaatlikult*”.

Lipiidiprofiil

Mitmetes Vascace Plusi ravimi omaduste kokkuvõtetes on olnud hoiatus tiasiidi toime kohta lipiidiprofiilile.

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja ettepanekuga tuua see tiasiidide kõrvalmõju ära lõigus 4.8, aga mitte lõigus 4.4.

Inimravimite komitee kinnitas enamiku müügiloo hoidja ettepanekutest, välja arvatud rasedust käsitleva osa. Müügiloo hoidja nõustus inimravimite komitee märkusega ja ühtlustatud tekstis kasutati ravimiohutuse töörühma soovitatud sõnastust.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühes või mitmes kohalikus Vascace Plusi ravimi omaduste kokkuvõttes olid ära märgitud paljud ravimpreparaadid. Vascace Plusi võimalikke koostoimeid kirjeldades mainitakse märkimisväärselt suuremat hulka ravimeid kui ainult tsilasapriili korral, sest võetakse arvesse arvukaid molekule, mille puhul peetakse võimalikuks koostoimet hüdroklorotiasiidiga.

Inimravimite komitee nõudis, et selle lõigu ACE-inhibiitorite osas lähtuks müügiloo hoidja Vascace ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttest. Müügiloo hoidjalt nõuti, et hüdroklorotiasiidi jaoks märgitaks ära võimalikud koostoimed digoksiiniga ja loetellu lisataks sellised ravimid nagu mittedepolariseerivad lihaskõõgastid, kaltsiumisoolad ja D-vitamiin, antikolinergikud, amantadiin, tsütotoksilised ravimid ja tsüklosporiin.

Inimravimite komitee nõuet järgides tegi müügiloo hoidja ravimi omaduste kokkuvõttes parandusi. Ka tsilasapriili või hüdroklorotiasiidiga koostoimet omada võivate ravimite loetelu ajakohastati.

Inimravimite komitee kinnitas teavet, mis toodi võimalike koostoimete ja nende tagajärgede kohta.

Lõik 4.6 – Rasedus ja imetamine

Müügiloo hoidja poolt algul väljapakutud ravimi omaduste kokkuvõttes ja põhilises infolehes olnud ACE-inhibiitorite täiendava teabe kohaselt oli nende kasutamine raseduse 1. trimestril vastunäidustatud. Selle aluseks olnud tulemused olid saadud epidemioloogilises uuringus, milles leiti, et raseduse esimese trimestriga piirduv kokkupuude ACE-inhibiitoritega on seotud suurenenud riskiga raskete kaasasündinud väärarendite tekkimiseks, sealhulgas närvisüsteemi ja neeru väärarendite tekkeks.

Inimravimite komitee ei olnud nõus müügiloo hoidja seisukohaga. ACE-inhibiitorite teratogeense potentsiaali ülevaate ja arutelu järel jõudis ravimiohutuse töörühm järeldusele, et arvestades teratogeense riski teabe piiratust ei ole õigustatud ACE-inhibiitorite vastunäidustus raseduse esimesel trimestril.

Inimravimite komitee otsustas, et Vascace Plusi pakendi infolehest tuleb kustutada raseduse esimese trimestri vastunäidustus ja ajakohastamiseks asendada see ravimiohutuse töörühma soovitatud sõnastusega nii raseduse kui ka imetamise osas.

Vascace Plusis sisalduva hüdroklorotiasiidi tekst oli juba algul välja pakutud tekstis kooskõlas ravimiohutuse töörühma sõnastusega. Seega ei tehtud sinna muudatusi.

Välja pakutud teksti imetamise ossa olid tehtud Vascace ravimi omaduste kokkuvõttest lähtuvad parandused koos väikeste muudatustega tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kohta.

Inimravimite komitee kinnitas ühtlustatud teksti.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Välja pakutud tekst vastas praegustes Vascace Plusi kohalikes ravimi omaduste kokkuvõtetes kasutatud sõnastusele ja oli samasugune, kui oli pakutud Euroopa Liidus ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte muudetud variandi jaoks.

Võttes arvesse, et ravimi farmakoloogilisel toimel on tõenäoliselt mõju võimele autot juhtida, kinnitas inimravimite komitee järgmise sõnastuse: „*Autojuhtimisel ja masinatega töötamisel tuleb võtta arvesse, et ravi ajal Vascace Plusiga võib esineda ajutist peeringlust ning väsimust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).*”

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Müügiloa hoidja on välja pakutud ohutusprofiili kokkuvõtet ajakohastanud, võttes arvesse kõige uuemaid juhiseid ja sageduse määratlust, mida on kasutatud toetavate tõenditena esitatud uuringutes. Müügiloa hoidja tugines selles lõigus metaanalüüsidele, mis on avaldatud mono- ja kombineeritud teraapia kohta.

Esinemissageduse hinnangud põhinesid patsientide osakaalul, kes Vascace Plusi kliinilistes uuringutes vastavatest kõrvaltoimetest teatasid. Ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud kõrvaltoimete jaoks, millest kliinilistes uuringutes ei teatatud, oli esinemissageduse vahemik määratud vastavas juhendis soovitatud kolme reegli abil.

Inimravimite komitee nõudmise kohaselt oli tsilasapriilist tingitud kõrvaltoimete loetelu vahemikku „sage” lisatud „peavalu”. Alapunktile (c) „*Mõne kõrvaltoime kirjeldus*” oli lisatud järgmise sisuga selgitav märkus: „*Peavalu on sageli kirjeldatud kõrvaltoime, kuid platseebot saavatel patsientidel on peavalude esinemus suurem kui tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni saavatel patsientidel*”.

Lisaks on tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete kirjeldamisel võetud kasutusele MeDRA organsüsteemide klasside nimetused ja järjekord.

„Luupuselaadne sündroom” on nüüd kõrvaltoimete tabeli mõlemas alaosas (st tsilasapriilist tingitud kõrvaltoimed ja hüdroklorotiasiidist tingitud kõrvaltoimed) toodud organsüsteemide klassi „Immuunsüsteemi häired” all.

Inimravimite komitee kinnitas müügiloa hoidja ettepaneku pärast seda, kui Vascace Plusi ravimi omaduste kokkuvõtte esinemissageduse vahemikud olid viidud kooskõlla Vascace ravimi omaduste kokkuvõttes olevatega. Esitatud nõudmise kohaselt on juba varem tsilasapriilist tingitud kõrvaltoimete all märgitud „arütmia” lisatud nüüd ka tabeli ossa, kus asuvad hüdroklorotiasiidist tingitud kõrvaltoimed.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Müügiloa hoidja pakkus tsilasapriili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni üleannustamise raviks välja piisavalt lühikesed juhised, sest liiga üksikasjalikud juhised ei pruugi kajastada konkreetse üleannustanud patsiendi olukorda.

Inimravimite komitee tõdes, et selle lõigu tsilasapriili osa on viidud kooskõlla Vascace heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõttega. Hüdroklorotiasiidi üleannustamise teave vastab teistele ACE-inhibiitori ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonide (ramipriil/hüdroklorotiasiid) ravimi omaduste kokkuvõtetele. Inimravimite komitee kinnitas selle lõigu.

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Ühtlustatud märgistuse selle lõigu jaoks välja pakutud tekst kattus põhilises infolehes oleva sõnastusega. Selles esitati lühidalt mõni tähtis fakt nende kahe osa kohta. Selleteemaliste publikatsioonide ülevaatamisel ei leitud tsilasapriili kohta uut teavet, mida oleks patsiente Vascace Plusiga raviva arsti jaoks tähtsaks peetud ja mida oleks tulnud käesolevasse dokumenti lisada. Lõigu „Kliinilise efektiivsuse uuringud” sõnastust on suurema selguse huvides pisut muudetud.

Inimravimite komitee kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse.

Lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused

Arvestamata mõningat lisateavet tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi jaotumise kohta, kattub kooskõlastamiseks pakutud tekst müügiloa hoidja põhilises infolehes oleva sõnastusega. Selles esitati

lühidalt mõni tähtis fakt nende kahe osa kohta. Selleteemaliste publikatsioonide ülevaatamisel ei leitud tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi farmakokineetika kohta uut teavet, mida oleks patsiente Vascace Plusiga raviva arsti jaoks tähtsaks peetud ja mida oleks tulnud käeolevasse dokumenti lisada.

Eripopulatsioonides hüdroklorotiasiidi farmakokineetika teave on lisatud lõiku 5.2.
Inimravimite komitee kinnitas ühtlustatud sõnastuse.

Lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Müügiloa hoidja välja pakutud sõnastuses oli kokku võetud kogu teave, mis oli toodud erinevate riikide ravimi omaduste kokkuvõtetes. See kajastas asjakohast teavet tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi mittekliiniliste ohutusandmete kohta.

Inimravimite komitee kinnitas ühtlustatud sõnastuse.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
- müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Vascace Plusi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.