

ANHANG II

***WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER
EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DIE ÄNDERUNG DER
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER
ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE***

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Atacand Plus und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Atacand Plus enthält Candesartan Cilexetil und Hydrochlorothiazid (HCT). Candesartan Cilexetil ist ein Angiotensinrezeptorblocker (ARB). Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum, das über eine Reduktion des Blutvolumens zur Blutdrucksenkung beiträgt.

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Der zugelassene Wortlaut im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung lautete: *„Essenzielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreicht.“*

In den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC) der einzelnen Mitgliedstaaten (MS) gab es einige Unterschiede bezüglich der genehmigten Anwendungsgebiete: In den meisten Ländern hieß es „Essenzielle Hypertonie“, ein Land ergänzte das Wort „arterielle“ (das im endgültigen Entwurf weggelassen wurde) und eines „bei Erwachsenen“ (was im endgültigen Entwurf berücksichtigt wurde). Entsprechend der Leitlinie zur SPC (2009) fügten zwei MS „Behandlung der“ vor der Indikation ein. Dieser Wortlaut wurde in den Entwurf für die harmonisierte SPC aufgenommen.

Nach Ansicht des CHMP ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid für das nachfolgend genannte Anwendungsgebiet positiv und der vorgeschlagene, vom Ausschuss befürwortete Wortlaut entspricht der aktuellen SPC-Leitlinie:

„Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen, deren Blutdruck unter Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht optimal eingestellt ist.“

Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Der CHMP befasste sich mit den Stärken 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg und 32/25 mg der Atacand Plus Tabletten zur oralen Anwendung.

In allen Ländern enthielt die SPC für Candesartan/HCT in Stärken von 16/12,5 mg oder mehr eine Empfehlung zur schrittweisen Ermittlung der Candesartan-Dosis vor der Umstellung auf eine der Fixkombinationen.

Der CHMP fügte hier einen weiteren Satz ein, um hervorzuheben, dass die Dosiseinstellung bevorzugt für die beiden Komponenten getrennt erfolgen sollte.

Der CHMP nahm folgenden harmonisierten Vorlaut an: *„Die empfohlene Dosis für Atacand Plus beträgt einmal täglich eine Tablette. Es wird empfohlen, die Dosiseinstellung für die einzelnen Wirkstoffkomponenten (Candesartan Cilexetil und Hydrochlorothiazid) getrennt vorzunehmen. Soweit klinisch vertretbar, kann aber auch eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf Atacand Plus erwogen werden. Bei Umstellung von einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie wird die schrittweise Aufdosierung von Candesartan Cilexetil empfohlen. Atacand Plus kann bei Patienten eingesetzt werden, deren Blutdruck unter Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid oder unter Atacand Plus in niedrigerer Dosierung nicht optimal eingestellt ist. In*

der Regel baut sich die antihypertensive Wirkung zum größten Teil innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn auf.“

Besondere Patientengruppen

Die Zwischenüberschriften in diesem Abschnitt wurden entsprechend der SPC-Leitlinie von 2009 überarbeitet. Die Abschnitte zur Anwendung bei älteren Menschen, bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel, mit Nierenfunktionsstörungen und mit Leberfunktionsstörungen sowie bei pädiatrischen Patienten wurden ebenfalls harmonisiert.

Art der Anwendung

Die bisher in Abschnitt 4.5 enthaltene Aussage, dass Candesartan/HCT mit und ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden kann, wurde in Abschnitt 4.2 verschoben.

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher waren Schwangerschaft und Stillzeit in den meisten SPC als absolute Kontraindikation angegeben. Der Bericht der CHMP/PhVWP zur Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) im ersten Schwangerschaftstrimenon (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) zeigt jedoch, dass eine Kontraindikation im ersten Trimenon nicht gerechtfertigt ist: Die Anwendung von AIIRA im ersten Schwangerschaftstrimenon wird nicht empfohlen; im zweiten und dritten Trimenon ist sie kontraindiziert.

- Weitere Kontraindikationen

Der CHMP stimmte auch den Kontraindikationen „Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile“, „schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen und/oder Cholestase“, „therapierefraktäre Hypokaliämie oder Hyperkalzämie“ und „Gicht“ zu.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Warnhinweise zu Niereninsuffizienz, Nierentransplantation, Schwangerschaft, Nierenarterienstenose, intravaskulärem Volumenmangel, Narkose und Operationen, Leberfunktionsstörungen, Aorten- und Mitralstenose, primärem Hyperaldosteronismus, Elektrolytverschiebungen, metabolischen und endokrinen Wirkungen, Photosensibilität, Schwangerschaft u. a. wurden harmonisiert.

Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dieser Abschnitt wurde anhand der in den SPC der MS enthaltenen Angaben aktualisiert – im Einzelnen bezüglich der Wechselwirkungen mit kaliumsparenden Diuretika und anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel anheben können, sonstigen Arzneimitteln, die Torsades de Pointes begünstigen, NSAR, Colestipol und Cholestyramin, nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien, Kalziumpräparaten oder Vitamin D, Betablockern und Diazoxid, Anticholinergika, Amantadin, Zytostatika, Alkoholkonsum, Barbituraten, Anästhetika, Antidiabetika, blutdruckwirksamen Aminen, jodhaltigen Kontrastmitteln, Cyclosporin und anderen.

Der Satz zu den klinisch relevanten Wechselwirkungen wurde entsprechend dem vorherigen Harmonisierungsverfahren für Atacand korrigiert. Außerdem wurde Hydrochlorothiazid gestrichen, da Atacand Plus selbst Hydrochlorothiazid enthält.

Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Auf Grundlage der vorgelegten Informationen sprach sich der CHMP dafür aus, den von der CHMP-Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz formulierten Standardwarnhinweis für alle AIIRA im harmonisierten Text zu verwenden: Die Anwendung von AIIRA im ersten Schwangerschaftstrimenon wird nicht empfohlen; im zweiten und dritten Trimenon ist sie kontraindiziert.

Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Angaben zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen waren in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aller Länder enthalten, wobei eine SPC im Wortlaut etwas von den anderen abwich. Der CHMP bestätigte den harmonisierten Text und vertritt die Auffassung, dass der vorgeschlagene Wortlaut angemessen ist und im Einklang mit dem der SPC anderer ARB bzw. Antihypertensiva steht.

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

In den meisten Ländern wurde die gleiche kurze, allgemeine Sicherheitsinformation aus den klinischen Studien mit Dosierungen bis 16/12,5 mg (einschließlich der Therapieabbruchzahlen) verwendet. Der CHMP befürwortete die Verwendung dieser vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen, aktualisierten Angabe für den harmonisierten Text: *„Die in den kontrollierten klinischen Studien zu Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid aufgetretenen Nebenwirkungen waren leichtgradig und vorübergehend. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kamen unter Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazid (2,3–3,3 %) und Placebo (2,7–4,3 %) in vergleichbarer Häufigkeit vor.“*

Für den harmonisierten Text wurde dieser Abschnitt, einschließlich aller in den meisten Ländern aufgeführten UAW, entsprechend der SPC-Leitlinie (2009) aktualisiert. Aufgrund der Auswertung der PSUR für Candesartan/HCT wurde Husten als eine sehr seltene UAW in Abschnitt 4.8 der SPC aufgenommen.

Abschnitt 4.9 Überdosierung

In diesen Abschnitt wurden die Zeichen einer symptomatischen Überdosierung sowie Empfehlungen zur Therapie in einem solchen Fall aufgenommen.

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Dieser Abschnitt wurde unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes und der Erörterungen zu den anderen Abschnitten der SPC gekürzt und harmonisiert. Insbesondere wurden aktualisierte Angaben zur klinischen Wirksamkeit bei älteren Hypertonikern (Aufnahme der Ergebnisse einer Studie mit älteren Patienten) sowie die klinische Wirksamkeit von Candesartan/HCT bei Patienten mit Hypertonie berücksichtigt.

Andere Abschnitte der SPC wurden entsprechend harmonisiert.

Packungsbeilage und Etikettierung

Die Änderungen an der SPC wurden in angemessener Form in die geänderte Packungsbeilage und Etikettierung übertragen.

Zusammenfassung: Der CHMP nahm auf Grundlage der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Erörterungen innerhalb des Ausschusses die harmonisierten Texte für die Produktinformation (PI) zu Atacand Plus und zugehörigen Bezeichnungen an. Insbesondere wurden die Anwendungsbereiche mit den entsprechenden Dosierungsempfehlungen, die Gegenanzeigen und der Abschnitt zu Schwangerschaft und Stillzeit harmonisiert.

Aufgrund der vorstehenden Ausführungen erachtet der CHMP die Nutzen/Risiko-Bilanz von Atacand Plus als günstig und die harmonisierte PI als angemessen.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Texte für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterungen innerhalb des Ausschusses beurteilt.

empfahl der CHMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Atacand Plus und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind.