

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

***ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ***

## Επιστημονικά πορίσματα

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Atacand Plus και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I)**

Το Atacand Plus περιέχει καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και υδροχλωροθειαζίδη. Η καντεσαρτάνη σιλεξετίλη είναι αποκλειστής των υποδοχέων αγγειοτασίνης (ARB). Η υδροχλωροθειαζίδη είναι διουρητικό που μειώνει τον όγκο του αίματος και βοηθάει στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

#### **Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η εγκεκριμένη διατύπωση στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης είναι η ακόλουθη: «Ιδιοπαθής υπέρταση, για την οποία η μονοθεραπεία με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν είναι επαρκής».

Στις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) των κρατών μελών παρατηρήθηκαν ορισμένες διαφορές σε σχέση με την εγκεκριμένη ένδειξη: στις περισσότερες χώρες στη διατύπωση γίνεται αναφορά στην «Ιδιοπαθή υπέρταση», σε μία χώρα αναφέρεται η λέξη «αρτηριακή» (η οποία παραλήφθηκε στην τελική πρόταση), ενώ σε μία άλλη αναφέρεται η λέξη «ενήλικες» (η οποία εξετάστηκε στην τελική πρόταση). Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ (2009), δύο κράτη μέλη προσέθεσαν τη λέξη «Θεραπεία» πριν από την ένδειξη. Η διατύπωση αυτή εξετάστηκε στην προτεινόμενη εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης/υδροχλωροθειαζίδης είναι θετική για την ακόλουθη ένδειξη και η προτεινόμενη διατύπωση υποστηρίχθηκε σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τις ΠΧΠ:

«Θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης, σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν έχει ως αποτέλεσμα τη βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης».

#### **Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

##### *Δοσολογία*

Η CHMP εξέτασε τις ακόλουθες περιεκτικότητες για τα χορηγούμενα από το στόμα δισκία Atacand Plus: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg και 32/25 mg.

Σε όλες τις χώρες, οι ΠΧΠ για την καντεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 16/12,5 mg ή για μεγαλύτερες περιεκτικότητες περιλαμβάνουν σύσταση τιτλοποίησης της δόσης της καντεσαρτάνης πριν από τη μετάβαση σε θεραπεία με συνδυασμό σταθερής δόσης.

Η CHMP προσέθεσε μία ακόμη πρόταση για να τονίσει την προτιμώμενη πρακτική τιτλοποίησης με τα μεμονωμένα συστατικά.

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση: «*Η συνιστώμενη δόση Atacand Plus είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα. Συνιστάται η τιτλοποίηση δόσης με μεμονωμένα συστατικά (καντεσαρτάνη σιλεξετίλη και υδροχλωροθειαζίδη). Όταν κρίνεται σκόπιμο από κλινικής άποψης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο άμεσης αντικατάστασης της μονοθεραπείας με τη χορήγηση Atacand Plus. Σε περίπτωση μετάβασης από τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης της καντεσαρτάνης σιλεξετίλης. Το Atacand Plus μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη ή υδροχλωροθειαζίδη ή Atacand Plus σε μικρότερες δόσεις δεν έχει ως αποτέλεσμα τη βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η μέγιστη αντιυπερτασική επίδραση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας*».

##### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Οι υποεπικεφαλίδες στη συγκεκριμένη παράγραφο των ΠΧΠ αναθεωρήθηκαν σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ (2009). Εναρμονίστηκαν επίσης οι παράγραφοι για τη χρήση του προϊόντος σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ενδοαγγειακή υποογκαιμία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

### Τρόπος χορήγησης

Οι πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση της καντεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με ή χωρίς τροφή που μέχρι πρότινος περιλαμβάνονταν στην παράγραφο 4.5, συμπεριλαμβάνονται πλέον στην παράγραφο 4.2.

### Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

- Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Στις περισσότερες ΠΧΠ υπήρχε μέχρι πρότινος πλήρης αντένδειξη για τη χρήση του προϊόντος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Ωστόσο, η έκθεση της CHMP/Ομάδας Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) σχετικά με τη χρήση αναστολέων MEA και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του 1ου τριμήνου της εγκυμοσύνης (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) υποδεικνύει ότι η αντένδειξη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν είναι αιτιολογημένη. Η χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτασίνης II κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν συνιστάται. Αντενδείκνυται η χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτασίνης II κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

- Λοιπές αντενδείξεις

Η CHMP συμφώνησε επίσης με τη συμπερίληψη αντένδειξης για τους ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και/ή χολόσταση, σε ασθενείς με δυσίατη υποκαλιαιμία και υπερκαλιαιμία και ουρική αρθρίτιδα.

### Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εναρμονίστηκαν οι προειδοποιήσεις σχετικά με τη νεφρική ανεπάρκεια, την εγκυμοσύνη μετά από μεταμόσχευση νεφρού, τη στένωση νεφρικών αρτηριών, την ενδοαγγειακή υποογκαιμία, την αναισθησία και τις χειρουργικές επεμβάσεις, την ηπατική ανεπάρκεια, τη στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, την αστάθεια ηλεκτρολυτών, τις μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις, τη φωτοευαισθησία, την εγκυμοσύνη, καθώς και άλλες προειδοποιήσεις.

### Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παράγραφος αναθεωρήθηκε σύμφωνα με τις διαθέσιμες πληροφορίες των ΠΧΠ των κρατών μελών, ειδικότερα σε ό,τι αφορά τις αλληλεπιδράσεις με καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, ΜΣΑΦ, κολεσιπόλη ή χολεστουραμίνη, μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά των σκελετικών μυών, συμπληρώματα ασβεστίου ή βιταμίνη D, βήτα αναστολείς και *διαζοξίδη*, αντιχολινεργικούς παράγοντες, *αδαμαντάνες*, κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρόσληψη οιοπνεύματος, βαρβιτουρικά, αναισθητικά, αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, αγγειοσυσπαστικές αμίνες, ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα και κυκλοσπορίνη.

Η διατύπωση σχετικά με τις κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις διορθώθηκε σύμφωνα με την προηγούμενη παραπομπή εναρμόνισης του Atacand. Επιπλέον, η υδροχλωροθειαζίδα παραλείφθηκε, καθώς το Atacand Plus περιέχει υδροχλωροθειαζίδα.

### Παράγραφος 4.6 Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Σύμφωνα με τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν, η CHMP, ενέκρινε ως συνήθη προειδοποίηση για τους ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II το εναρμονισμένο κείμενο που επεξεργάστηκε η PhVWP για όλους τους υποδοχείς αγγειοτασίνης II: δεν συνιστάται η χρήση ανταγωνιστών

υποδοχέων αγγειοτασίνης II στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Αντενδείκνυται η χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτασίνης II στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

#### **Παράγραφος 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών περιλαμβάνονται στις ΠΧΠ όλων των χωρών με ελάχιστη διαφοροποιημένη διατύπωση σε μία ΠΧΠ. Η CHMP ενέκρινε το εναρμονισμένο κείμενο, κρίνοντας ότι η προτεινόμενη διατύπωση είναι αποδεκτή και ότι εναρμονίζεται με τη διατύπωση άλλων ΠΧΠ για τους αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης ή τα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι σύντομες γενικές πληροφορίες από τις κλινικές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια για των δόσεων έως 16/12,5 mg, περιλαμβανομένων των στοιχείων απόσυρσης από τη θεραπεία, ήταν ίδιες στις περισσότερες χώρες. Η CHMP ενέκρινε αυτές τις επικαιροποιημένες πληροφορίες που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ, στο ακόλουθο εναρμονισμένο κείμενο: «*Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με καντεσαρτάνη σιλεξετίλη/υδροχλωροθειαζίδη οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Η απόσυρση από τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν καντεσαρτάνη σιλεξετίλη/υδροχλωροθειαζίδη (2,3 – 3,3%) και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (2,7 – 4,3%)*».

Η παράγραφος αυτή επικαιροποιήθηκε ως εναρμονισμένο κείμενο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για τις ΠΧΠ (2009), συμπεριλαμβανομένων όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις περισσότερες χώρες. Μετά από την αξιολόγηση της Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSUR) για την καντεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, στις πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ προστέθηκε ο βήχας.

#### **Παράγραφος 4.9 Υπερδοσολογία**

Στην παράγραφο αυτή περιλαμβάνονται οι συμπτωματικές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας και οι συστάσεις για τη διαχείρισή τους.

#### **Παράγραφος 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η παράγραφος αυτή συμπύχθηκε και εναρμονίστηκε λαμβανομένων υπόψη των υφιστάμενων επιστημονικών γνώσεων, σύμφωνα με τις συζητήσεις για τις άλλες παραγράφους της ΠΧΠ. Ειδικότερα, λήφθηκαν υπόψη επικαιροποιήσεις σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, στις οποίες προστέθηκαν τα αποτελέσματα από μια δοκιμή σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης και η κλινική αποτελεσματικότητα της καντεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε υπερτασικούς ασθενείς.

Οι υπόλοιπες παράγραφοι της ΠΧΠ εναρμονίστηκαν ανάλογα.

##### *Φύλλο οδηγιών χρήσης και επισήμανση*

Οι αλλαγές της ΠΧΠ λήφθηκαν υπόψη στις τροποποιήσεις που επήλθαν στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στην επισήμανση.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση της πρότασης και των απαντήσεων του ΚΑΚ, και μετά από τις συζητήσεις στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τις εναρμονισμένες πληροφορίες του προϊόντος για το Atacand Plus και τις λοιπές εμπορικές του ονομασίες. Ειδικότερα, εναρμονίστηκαν η ένδειξη και οι σχετικές συστάσεις δοσολογίας, οι αντενδείξεις και η παράγραφος σχετικά με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το Atacand Plus είναι θετική και εγκρίνει τις εναρμονισμένες πληροφορίες του προϊόντος.

## **Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Atacand Plus και τις λοιπές εμπορικές του ονομασίες (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.