

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Atacand Plus y nombres asociados (Ver Anexo I)

Atacand Plus contiene candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida (HCT). Candesartán cilexetilo es un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA). La hidroclorotiazida es un diurético y reduce el volumen de la sangre, ayudando a controlar la presión arterial.

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

El texto aprobado por el procedimiento de reconocimiento mutuo decía *«hipertensión esencial, cuando la monoterapia con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida no sea suficiente»*.

Se observaron algunas diferencias en el resumen de las características del producto (RCP) de los Estados miembros (EM) en la indicación aprobada: en la versión de la mayoría de los países se leía *«hipertensión esencial»*, en una se mencionaba la palabra *«arterial»* (que se había omitido en la propuesta final) y en otra se utilizaba la palabra *«adultos»* (que se valoró en la propuesta final). A tenor de la orientación del RCP (2009), dos EM incluyeron *«Tratamiento de»* y a continuación la indicación. Se analizó el texto del RCP armonizado propuesto.

El CHMP consideró que la relación beneficio/riesgo de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida es positiva para la indicación mencionada a continuación y se respaldó la redacción propuesta, que era conforme a la siguiente orientación del RCP:

«Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no esté controlada de forma óptima con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia».

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

Posología

El CHMP consideró que las concentraciones siguientes de Atacand Plus comprimidos estaban indicadas para uso oral: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg y 32/25 mg.

Los RCP para candesartán/HCT 16/12,5 mg o dosis mayores aprobados en todos los países incluían una recomendación sobre el ajuste de la dosis de candesartán antes de cambiar a la combinación de dosis fijas.

El CHMP introdujo otra frase para subrayar que es preferible ajustar la dosis de cada componente por separado.

El CHMP aprobó el texto armonizado propuesto: *«La dosis recomendada de Atacand Plus es de un comprimido una vez al día. Se recomienda ajustar las dosis de cada componente por separado (candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida). Cuando sea clínicamente conveniente, podrá considerarse la posibilidad de sustituir la monoterapia por Atacand Plus. Cuando se realice un cambio desde un tratamiento con hidroclorotiazida en monoterapia, se recomienda realizar un ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo. Se puede administrar Atacand Plus a pacientes cuya presión arterial no esté controlada de forma óptima con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia o con dosis menores de Atacand Plus. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza normalmente dentro de las primeras cuatro semanas desde el inicio del tratamiento»*.

Poblaciones especiales

Se modificaron estas subsecciones de esta sección de los RCP, de conformidad con la orientación del RCP (2009). También se han armonizaron las secciones relativas al uso en ancianos, pacientes

con reducción del volumen intravascular, pacientes con la función renal alterada, pacientes con la función hepática alterada y niños y adolescentes.

Forma de administración

La información sobre la administración de candesartán/HCT con o sin alimentos, situada anteriormente en la sección 4.5, se trasladó a la sección 4.2.

Sección 4.3 Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia

La mayoría de los RCP incluían anteriormente una contraindicación total en el embarazo y durante la lactancia. Sin embargo, el informe del CHMP/PhVWP sobre el uso de inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) durante el primer trimestre del embarazo (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indica que no está justificada la contraindicación durante el primer trimestre de la gestación; no se recomienda el uso de ARAII en el primer trimestre del embarazo. El uso de ARAII está contraindicado en el segundo y el tercer trimestres.

- Otras contraindicaciones

El CHMP se mostró también de acuerdo con la inclusión de una contraindicación en los pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, insuficiencia hepática o renal grave o colestasis, hipopotasemia e hipercalcemia resistentes al tratamiento y gota.

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se armonizaron las advertencias relativas a la insuficiencia renal, trasplante de riñón, embarazo, estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, anestesia y cirugía, insuficiencia hepática, estenosis de las válvulas aórtica y mitral, hiperaldosteronismo primario, desequilibrio electrolítico, efectos metabólicos y endocrinos, fotosensibilidad, embarazo y otros.

Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Esta sección se actualizó basándose en la información disponible en los RCP de los Estados miembros, en particular, en lo referente a las interacciones con los diuréticos ahorradores de potasio u otros medicamentos que pueden aumentar la concentración sérica de potasio, otros medicamentos que inducen torsades de pointes, AINE, colestipol o colestiramina, relajantes del músculo esquelético no despolarizantes, suplementos de calcio o vitamina D, betabloqueantes y diazóxido, anticolinérgicos, amantadina, medicamentos citotóxicos, consumo de alcohol, barbitúricos, anestésicos, antidiabéticos, amins vasopresoras, medios de contraste yodados y ciclosporina, entre otros.

La frase sobre las interacciones clínicas significativas se corrigió a tenor del arbitraje anterior para la armonización de la información sobre Atacand. Además, se omitió la hidroclorotiazida, dado que Atacand Plus contiene hidroclorotiazida.

Sección 4.6 Embarazo y lactancia

A la vista de la información disponible, el CHMP aprobó el texto armonizado para los ARAII como la advertencia de referencia preparada por el CHMP PhVWP para todos los ARAII: no se recomienda el uso de ARAII en el primer trimestre del embarazo; el uso de ARAII está contraindicado en el segundo y el tercer trimestres.

Sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La información acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas figuraba en todos los países, aunque el texto era algo diferente en uno de los RCP. El CHMP aprobó el texto armonizado al encontrar que la redacción propuesta era aceptable y coherente con los RCP de otros ARA o antihipertensivos.

Sección 4.8 Reacciones adversas

La información abreviada sobre seguridad general procedente de los estudios clínicos realizados con dosis de hasta 16/12,5 mg, incluidas las cifras de retirada, era idéntica en la mayoría de los países. El CHMP aprobó como texto armonizado esta información actualizada propuesta por el TAC: *«En estudios clínicos controlados con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida las reacciones adversas fueron leves y transitorias. Los abandonos del tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron semejantes con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida (2,3-3,3%) y con placebo (2,7-4,3%)».*

Esta sección se actualizó de acuerdo con la orientación del RCP (2009), incluyéndose todas las RAM notificadas en la mayoría de los países como texto armonizado. Se añadió la tos como RAM muy rara en la sección 4.8 del RCP, a raíz de la evaluación del informe periódico de actualización de la seguridad de candesartán/HCT.

Sección 4.9 Sobredosis

En esta sección se incluían las manifestaciones sintomáticas de la sobredosis y recomendaciones sobre su tratamiento en caso de producirse.

Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Esta sección se abrevió y se armonizó teniendo en cuenta los conocimientos científicos actuales y de acuerdo con los debates mantenidos a propósito de otras secciones del RCP. En particular, se tuvieron en cuenta las actualizaciones sobre la eficacia clínica en pacientes hipertensos de edad avanzada, en las que se incluyeron los resultados de un ensayo en pacientes ancianos, los efectos farmacodinámicos de HCT y la eficacia clínica de candesartán/HCT en pacientes hipertensos.

Otras secciones del RCP se armonizaron en consecuencia.

Prospecto y etiquetado

Se tuvieron en cuenta los cambios introducidos en el RCP para las modificaciones pertinentes del prospecto y el etiquetado.

En conclusión, basándose en la evaluación de la propuesta y las respuestas del TAC, y a raíz del debate del Comité, el CHMP aprobó el conjunto armonizado de documentos de información del producto para Atacand Plus y denominaciones asociadas. En concreto, se armonizaron las secciones de indicaciones (y las recomendaciones posológicas asociadas), contraindicaciones y embarazo y lactancia.

Sobre la base de lo expuesto anteriormente, el CHMP considera que la relación beneficio/riesgo de Atacand Plus es favorable y que la información armonizada del producto es adecuada.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que

- el ámbito del arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,

- se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Atacand Plus y deno