

LIITE II

***EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA
PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE***

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Atacand Plus ja sen muita kauppanimiä (katso liite I)

Atacand Plus sisältää kandesartaanisileksiitiiliä ja hydroklooritiatsidia (HCT:tä). Kandesartaanisileksiitiili on angiotensiinireseptorin salpaaja (ARB). Hydroklooritiatsidi on diureetti, joka pienentää veren tilavuutta. Tämä auttaa verenpaineen hallinnassa.

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytty sanamuoto kuuluu seuraavasti: *”Essentielli hypertensio tapauksissa, jolloin kandesartaanisileksiitiilillä tai hydroklooritiatsidilla ei yksinään saada riittävää tehoa.”*

Jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli joitakin eroavuuksia hyväksytyn käyttöaiheen osalta: useimmat maat käyttivät muotoa *”essentielli hypertensio”*, yksi maa käytti sanaa *”arteriaalinen”* (joka poistettiin lopullisesta ehdotuksesta), ja yksi lisäsi sanan *”aikuisilla”* (joka säilytettiin lopullisessa ehdotuksessa). Valmisteyhteenvedoja koskevan ohjeistuksen (2009) mukaan kaksi jäsenvaltiota lisäsi ennen käyttöaihetta muotoilun *”Treatment of”* (hoito). Tämä sanamuoto säilytettiin ehdotetussa yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että kandesartaanisileksiitiilin ja hydroklooritiatsidin hyöty-riskisuhde on suotuisa jäljempänä mainitussa käyttöaiheessa. Ehdotettua sanamuotoa pidettiin hyväksyttävänä ja nykyisen valmisteyhteenvedo-ohjeistuksen mukaisena:

”Essentiellin hypertension hoito aikuisilla potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan yksilääkehoidon annettuna kandesartaanisileksiitiilillä tai hydroklooritiatsidilla.”

Kohta 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkevalmistekomitea piti seuraavia Atacand Plus -valmisteen vahvuuksia tarkoituksenmukaisina suun kautta otettaviksi: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg ja 32/25 mg.

Kaikkien maiden 16/12,5 mg:n vahvuista tai sitä vahvempaa kandesartaani-hydroklooritiatsidilääkitystä koskeviin valmisteyhteenvedoihin lisättiin suositus kandesartaanin annostitruuksesta ennen kiinteäannoksiseen yhdistelmään siirtymistä.

Lääkevalmistekomitea lisäsi yhden virkkeen korostaakseen erillisten komponenttien titrauksessa suositeltavaa käytäntöä.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn sanamuodon: *”Atacand Plus -valmisteen suositeltu annos on yksi tabletti kerran päivässä. Annoksen titraus yksittäisten komponenttien (kandesartaanisileksiitiili ja hydroklooritiatsidi) osalta on suositeltavaa. Yksilääkehoidosta voidaan harkita siirtymistä suoraan Atacand Plus -lääkitykseen, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kandesartaanisileksiitiilin annostitruusta suositellaan vaihdettaessa lääkitystä hydroklooritiatsidilla annetusta yksilääkehoidosta. Atacand Plus -valmistetta voidaan käyttää potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan pelkästään kandesartaanisileksiitiilillä tai hydroklooritiatsidilla tai käytettäessä Atacand Plus -valmistetta pienempinä annoksina. Suurin osa verenpainetta laskevasta vaikutuksesta ilmenee yleensä neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.”*

Erityispotilasryhmät

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan alaotsikoita muutettiin valmisteyhtenveto-ohjeistuksen (2009) mukaisesti. Iäkkäitä potilaita, intravaskulaarisen tilavuuden vähenemisestä kärsiviä potilaita, munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ja lapsipotilaita koskevat kohdat yhtenäistettiin myös.

Antotapa

Kandesartaanin/hydroklooritiatsidin annostelua aterian kanssa tai ilman sitä koskevat tiedot, jotka olivat aiemmin kohdassa 4.5, siirrettiin kohtaan 4.2.

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

- Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Useimmat valmisteyhteenvedot sisälsivät aiemmin maininnan siitä, että raskaus ja imetys ovat täydellisiä vasta-aiheita valmisteen käytölle. Lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän laatima raportti ACE-estäjien ja angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käytöstä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) osoittaa, että vasta-aiheisuus raskauden ensimmäisellä kolmanneksella ei ole perusteltu, mutta angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttöä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella ei silti suositella. Angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttö raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella on vasta-aiheista.

- Muut vasta-aiheet

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myös sen, että vasta-aiheisiin lisätään potilaat, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai jollekin muulle valmisteen ainesosalta, sekä vakavaa munuaisten ja maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia, hoitoon vastaamatonta hypokalemiaa ja hyperkalemiaa sekä kihtiä sairastavat potilaat.

Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavia varoituksia yhtenäistettiin: munuaisten vajaatoiminta, munuaissiirteen jälkeinen raskaus, munuaisvaltimon ahtauma, intravaskulaarisen tilavuuden väheneminen, nukutus ja leikkaukset, maksan vajaatoiminta, aortan ja mitraaliläpän ahtauma, primaarinen aldosteronin liikaeritys, elektrolyyttitasapainon häiriöt, metaboliset ja endokriiniset vaikutukset, valoherkkyys, raskaus ja muut.

Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoista peräisin olevien tietojen perusteella tätä kohtaa yhtenäistettiin. Tämä koski etenkin yhteisvaikutuksia esimerkiksi seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: kaliumia säästävät diureetit tai muut seerumin kaliumpitoisuutta suurettavat lääkkeet, muut lääkevalmisteet, jotka aiheuttavat kääntyvien kärkien takykardiaa, steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, kolestipoli tai kolestyramiini, depolarisoimattomat luustolihasrelaksantit, kalsiumlisät tai D-vitamiini, beetasalpaajat ja diatsoksidit, antikolinergiset aineet, amantaniidi, soluja tuhoavat lääkevalmisteet, alkoholi, barbituraatit, nukutusaineet, diabeteslääkkeet, pressoamiinit, jodia sisältävät varjoaineet ja syklosporiini.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia koskeva virke korjattiin yhdenmukaiseksi edellisessä Atacandin yhtenäistämismenettelyssä laaditun virkkeen perusteella. Lisäksi maininta hydroklooritiatsidista poistettiin, koska Atacand Plus sisältää sitä.

Kohta 4.6 Raskaus ja imetys

Käytettävissä olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi angiotensiini II:n reseptoriantagonisteja koskevan yhtenäistetyn tekstin, koska se on lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän laatima kaikkia angiotensiini II:n reseptoriantagonisteja koskeva vakiovaroitus: angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttöä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella ei suositella; angiotensiini II:n reseptoriantagonistien käyttö raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella on vasta-aiheista.

Kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kaikkien maiden asiakirjoissa oli tiedot lääkevalmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn; yhden maan valmisteyhteenvedon sanamuoto oli hieman erilainen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn tekstin ja piti ehdotettua sanamuotoa hyväksyttävänä ja yhdenmukaisena muiden angiotensiinireseptorin salpaajien tai verenpainelääkkeiden valmisteyhteenvedojen kanssa.

Kohta 4.8 Haittavaikutukset

Lyhyt yleinen turvallisuutta käsittelevä jakso oli peräisin kliinisistä tutkimuksista, joissa oli tarkasteltu 16/12,5 mg:n suuruisia annoksia, mukaan lukien lääkehoidon lopettamista koskevat luvut. Jakso oli sama useimmissa maissa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi nämä ajantasaistetut tiedot, joita myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistetyksi tekstiksi:

"Kandesartaanisileksiitiilillä/hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset olivat lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten vuoksi lääkehoidon lopettamista koskevat luvut olivat samanlaisia kandesartaanisileksiitiilillä/hydroklooritiatsidilla (2,3–3,3 prosenttia) ja lumelääkkeellä (2,7–4,3 prosenttia).

Tätä kohtaa ajantasaistettiin valmisteyhteenvedo-ohjeistuksen (2009) mukaisesti siten, että kaikkien maiden versiot sisältävät nyt kaikki haittavaikutukset, kuten yhtenäistetyssä tekstissä. Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 lisättiin yskä erittäin harvinaiseksi haittavaikutukseksi kandesartaania/hydroklooritiatsidia koskevan turvallisuuskatsausarvioinnin perusteella.

Kohta 4.9 Yliannostus

Tähän kohtaan lisättiin kuvaus yliannostuksen oireista ja suositukset sen hoidosta.

Kohta 5.1 Farmakodynamiikka

Tätä kohtaa lyhennettiin ja yhtenäistettiin ottaen huomioon tämänhetkinen tieteellinen tietämys sekä muissa valmisteyhteenvedon kohdissa käyty keskustelu. Tässä yhteydessä etenkin lääkevalmisteen kliinistä tehokkuutta iäkkäillä verenpainepotilailla koskevia tietoja ajantasaistettiin lisäämällä kohtaan iäkkäillä potilailla tehdyn tutkimuksen tuloksia. Lisäksi käsiteltiin hydroklooritiatsidin farmakodynaamisia vaikutuksia sekä kandesartaanin/hydroklooritiatsidin kliinistä tehokkuutta verenpainepotilaiden hoidossa.

Muita valmisteyhteenvedon kohtia yhtenäistettiin vastaavasti.

Pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat

Valmisteyhteenvedon tehty muutokset otettiin huomioon pakkausselosteessa ja myyntipäällysmarkinnoissa siinä määrin kuin tarpeellista.

Myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Atacand Plus -lääkevalmistetta ja sen muita kaupp nimiä koskevan yhtenäistetyn tuoteinformaation. Menettelyssä yhtenäistettiin erityisesti käyttöaiheita ja siihen liittyviä annossuosituksia, vasta-aiheita sekä raskautta ja imetystä koskevia kohtia.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea pitää Atacand Plus -lääkevalmisteen hyöty-riskisuhdetta suotuisana ja yhtenäistettyä tuoteinformaatiota hyväksyttävänä.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste esitetään Atacand Plus -lääkevalmistetta ja sen muita kaupp nimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.