

II. MELLÉKLET

***AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG (EMEA) ÁLTAL BETERJESZTETT
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A
CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA***

Tudományos következtetések

Az Atacand Plus és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének összegzése

Az Atacand Plus kandezartán-cilexetil és hidroklor-tiazidot (HCT) tartalmaz. A kandezartán-cilexetil angiotenzin receptor blokkoló (ARB). A hidroklor-tiazid olyan diuretikum, amely csökkenti a vér térfogatát, segítve a vérnyomás kontrollálását.

4.1 Terápiás javallatok

A kölcsönös elismerési eljárás keretében jóváhagyott megfogalmazás szerint *"Esszenciális hypertonia kezelésére olyan esetekben, amikor a monoterápiában alkalmazott kandezartán-cilexetil vagy hidroklor-tiazid nem elégséges."*

A jóváhagyott javallat tekintetében a tagállamok alkalmazási előírásaiban (SPC-k) voltak bizonyos eltérések: a legtöbb ország alkalmazási előírásában az *'Esszenciális hypertonia'* kifejezés szerepel, egy ország SPC-jében az *'artériás'* szó is megjelenik (amelyet azután a végső javaslatból kihagytak), és egy ország szerepeltette a *'felnőtt'* szót (amelyet figyelembe vettek a végső javaslatban). Az Alkalmazási előírás irányelvnek (2009) megfelelően, két tagállam a "... kezelésére" kifejezést alkalmazta, amelyet a javallat követett. Ezt a szövegezést vették figyelembe a javasolt harmonizált alkalmazási előírásban.

A CHMP véleménye szerint a kandezartán-cilexetil/hidroklor-tiazid előny/kockázat viszonya kedvező az alábbi javallatok esetében, és támogatta a javasolt megfogalmazást, amely a hatályos Alkalmazási előírás irányelvnek is megfelel:

"Esszenciális hypertonia kezelésére olyan felnőtt betegekben, akiknek vérnyomása nem kontrollálható optimálisan monoterápiában alkalmazott kandezartán-cilexetillel vagy hidroklor-tiaziddal".

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A CHMP alábbi hatáserősségeket vizsgálta az orális alkalmazásra javallt Atacand Plus tabletták esetében: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg és 32/25 mg.

A kandezartán/HCT 16/12,5 mg vagy nagyobb hatáserősség esetére az összes ország alkalmazási előírásában szerepelt a kandezartán dózisztitrálására vonatkozó ajánlás a fix dózisú kombinációra való átállást megelőzően.

A CHMP egy további mondatot foglalt be azzal a céllal, hogy hangsúlyozza az egyes összetevőkkel való titrálás gyakorlatának előnyben részesítendő voltát.

A CHMP jóváhagyta a javasolt harmonizált megfogalmazást: *"Az Atacand Plus ajánlott adagja napi egy tablettá. Ajánlott az összetevőkkel (kandezartán-cilexetil és hidroklor-tiazid) külön-külön végzett dózisztitrálás. Amennyiben klinikailag megfelelő, megfontolható a monoterápiáról közvetlenül az Atacand Plus alkalmazására való átállás. A hidroklor-tiazid monoterápiáról való átállás esetén ajánlott a kandezartán cilexetil dózisztitrálása. Az Atacand Plus olyan betegekben alkalmazható, akiknek a vérnyomása nem kontrollálható optimálisan monoterápiában alkalmazott kandezartán-cilexetillel vagy hidroklor-tiaziddal, illetve kisebb dózisban alkalmazott Atacand Plus-szal. Jelentősebb antihypertensív hatás túlnyomórészt általában a kezelés megkezdésétől számított 4 héten belül érhető el."*

Speciális populációk

Az alkalmazási előírások e pontjában ezeket az alcímeket módosították az Alkalmazási előírás irányelvnek (2009) megfelelően. Az időskorúak, intravasculáris volumendepletióban szenvedő betegek, vesekárosodott betegek, májkárosodott betegek és pediátriai populáció esetében való alkalmazásra vonatkozó részeket szintén harmonizálták.

Alkalmazás

A korábban 4.5 pontban szereplő tájékoztatás a kandezartán/HCT étellel együttes vagy anélkül való alkalmazásáról átkerült a 4.2 pontba.

4.3 Ellenjavallatok

- Terhesség és szoptatás

A legtöbb alkalmazási előírásban korábban terhesség és szoptatás esetében teljes körű ellenjavallat szerepelt. Mindazonáltal, a CHMP Farmakovigilanciai Munkacsoportjának (PhVWP) jelentése ACE inhibitorok és angiotenzin II receptor antagonisták (ARB-k) a terhesség 1. trimeszterében való alkalmazásáról (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) arra utal, hogy a terhesség első trimeszterében való alkalmazásra vonatkozó ellenjavallat nem támasztható alá; az AIIRA-k alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem ajánlott. Az AIIRA-k alkalmazása a második és harmadik trimeszterben ellenjavallt.

- Egyéb ellenjavallatok

A CHMP egyetértett azzal, hogy az alkalmazási előírásba belefoglalják, miszerint az alkalmazás ellenjavallt az aktív hatóanyag vagy a készítmény bármelyik segédanyaga iránt túlérzékeny betegekben, valamint súlyos vese- és májkárosodás és vagy/cholestasis, refrakter hypokalaemia és hypercalcaemia és köszvény fennállása esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vesekárosodásra, veseátültetésre, terhességre, veseartéria-stenózisra, intravasculáris volumendepletiora, anaesthesiára és műtéti beavatkozásokra, májkárosodásra, aorta- és mitrálisbillentyű-stenózisra, primer hyperaldosteronismusra, az elektrolit-háztartás egyensúlyzavarára, metabolicus és endocrin hatásokra, photosensitivitásra, terhességre és egyéb betegségekre vonatkozó figyelmeztetéseket harmonizálták.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tagállamok alkalmazási előírásaiban rendelkezésre álló adatok alapján ez a pont frissítésre került, különösen a kálium-visszatartó diuretikumok vagy más olyan gyógyszerkészítmények tekintetében, amelyek növelhetik a szérumkáliumszintet, valamint, többek közt, a torsades de pointes kialakulását elősegítő egyéb gyógyszerkészítmények, nem szteroid típusú gyulladáscsökkentők (NSAID-ek), kolesztipol vagy kolesztiramin, nem depolarizáló hatású vázizomlazítók, kalciumpótlók vagy D-vitamin, bétablokkolók és diazoxid, antikolinerg hatóanyagok, amantadin, citotoxikus gyógyszerkészítmények, alkoholfogyasztás, barbiturátok, fájdalomcsillapítók, antidiabetikus gyógyszerkészítmények, presszoramink, jódtartalmú kontrasztanyag és ciklosporin tekintetében.

Kijavításra került egy mondat a klinikailag szignifikáns interakciókról az Atacandra vonatkozó korábbi harmonizációs betérjesztésnek megfelelően. Továbbá, a felsorolásból kihagyták a hidroklor-tiazidot, mivel az Atacand Plus hidroklor-tiazidot tartalmaz.

4.6 Terhesség és szoptatás

A benyújtott adatok alapján a CHMP jóváhagyta az AIIRA-ra vonatkozó harmonizált szövegezést a CHMP (PhVWP) által megfogalmazott, az összes AIIRA-ra vonatkozó szabvány figyelmeztetésként: az AIIRA-k alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem ajánlott; az AIIRA-k alkalmazása a második és a harmadik trimeszterben ellenjavallt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Mindegyik ország alkalmazási előírása tartalmazott tájékoztatást a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokról; egy ország esetében a megfogalmazás némileg eltérő volt. A CHMP jóváhagyta a harmonizált megfogalmazást, mivel a javasolt megfogalmazást elfogadhatónak és egyéb ARB vagy antihypertensív készítmények alkalmazási előírásaiban szereplőkkel egyenértékűnek ítélte meg.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A maximum 16/12,5 mg-os adagokra vonatkozó klinikai vizsgálatokból származó rövid általános biztonságossági tájékoztatás, beleértve a kezelést nem folytatókra vonatkozó számadatokat is, a legtöbb ország esetében megegyezett. A CHMP jóváhagyta az egyik forgalomba hozatali engedély jogosultja által harmonizált megfogalmazásként javasolt alábbi aktualizált tájékoztatást: *“A kandezartán-cilexetillel és hidroklor-tiaziddal végzett kontrollált klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos hatások enyhék és átmenetiek voltak. A kezelést nemkívánatos hatások felmerülése miatt abbahagyók aránya hasonló volt a kandezartán-cilexetillel/hidroklor-tiaziddal (2,3 – 3,3%) és a placebóval kezelt (2,7 – 4,3%) csoportban”.*

Ezt a pontot aktualizálták az Alkalmazási előírás irányelvnek (2009) megfelelően, harmonizált szöveggé belefoglalva a legtöbb ország alkalmazási előírásában felsorolt összes nemkívánatos hatást. A kandezartán/HCT PSUR (időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés) értékelésének eredményeként a köhögést nagyon ritka mellékhatásként hozzáadták az alkalmazási előírás 4.8 pontjában felsorolt mellékhatásokhoz.

4.9 Túladagolás

Ebbe a pontba belefoglalták a túladagolás tüneti megnyilvánulásainak leírását, és az előfordulása esetére a kezelésre vonatkozó ajánlásokat.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Ezt a pontot a jelenlegi tudományos ismeretek és az alkalmazási előírás egyéb pontjait érintő megbeszélések alapján lerövidítették és harmonizálták. Az aktualizált adatok közt szerepeltek egy időskorú betegek bevonásával végzett vizsgálatból származó, időskorú hypertóniás betegek esetében megfigyelt klinikai hatásosságra vonatkozó adatok, a HCT farmakodinámiás hatásai, és a kandezartán/HCT hypertóniás betegek esetében megfigyelt klinikai hatásossága.

Az alkalmazási előírás egyéb pontjait ennek megfelelően szintén harmonizálták.

Betegtájékoztató és címkeszöveg

A betegtájékoztató és a címkeszöveg módosítását az alkalmazási előírásban eszközölt módosításoknak megfelelően végezték el.

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslat és az azzal kapcsolatos válaszok értékelése alapján, valamint a bizottságban folytatott egyeztetést követően, a

CHMP elfogadta az Atacand Plusra és kapcsolódó nevekre vonatkozó harmonizált betegtájékoztatókat. Elsősorban a javallat és az ahhoz kapcsolódó adagolási javaslat, az Ellenjavallatok és a Terhesség és szoptatás pontok kerültek összehangolásra.

A fentiek alapján a CHMP úgy vélekedett, hogy az Atacand Plus előny/kockázat aránya kedvező, és a harmonizált betegtájékoztató megfelelő.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel

- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató értékelése a benyújtott dokumentáció és a bizottságban folytatott tudományos megbeszélések során megtörtént

a CHMP a forgalmazási engedélyek módosítását javasolta azzal, hogy az azokhoz tartozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és a betegtájékoztató az Atacand Plus és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó jelen dokumentum III. mellékletében foglaltaknak felel meg.