

ALLEGATO II

***CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA
DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRESENTATA
DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI***

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Atacand Plus e denominazioni associate (cfr. allegato I)

Atacand Plus contiene candesartan cilexetil e idroclorotiazide (HCT). Il candesartan cilexetil è un inibitore del recettore dell'angiotensina (ARB). L'idroclorotiazide è un diuretico che riduce il volume del sangue coadiuvando il controllo della pressione arteriosa.

Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

La dicitura approvata con mutuo riconoscimento indicava: *"Ipertensione essenziale dove la monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide non è sufficiente"*.

I riassunti delle caratteristiche del prodotto (SPC) dei vari Stati membri presentavano alcune differenze nell'indicazione approvata: la maggior parte dei paesi indicava *"Ipertensione essenziale"*, uno menzionava il termine *"arteriosa"* (omesso nella proposta finale) e uno includeva la dicitura *"nell'adulto"* (considerata nella proposta finale). Nel rispetto delle linee guida SPC (2009), due Stati membri hanno incluso *"Trattamento di"* seguito dall'indicazione. Questa è stata la dicitura considerata nell'SPC armonizzato proposto.

Il CHMP ha considerato il rapporto rischi/benefici di candesartan cilexetil/idroclorotiazide positivo per l'indicazione sotto menzionata; la dicitura proposta è stata supportata e considerata conforme alle linee guida SPC in vigore:

"Trattamento dell'ipertensione essenziale, in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia controllata in modo ottimale mediante monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide".

Sezione 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

Per le compresse di Atacand Plus per somministrazione orale il CHMP ha considerato i seguenti dosaggi: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg e 32/25 mg.

Per candesartan/HCT a dosaggio 16/12,5 mg o superiore tutti gli SPC includono una raccomandazione di titolazione della dose di candesartan prima del passaggio alla combinazione a dose fissa.

Il CHMP ha inserito una frase aggiuntiva per sottolineare che è preferibile titolare con i componenti separati.

Il CHMP ha avallato la dicitura armonizzata proposta: *"La dose raccomandata di Atacand Plus è di una compressa una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose con i singoli componenti (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Quando ciò sia clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia ad Atacand Plus. La titolazione della dose di candesartan cilexetil è raccomandata in caso di passaggio da idroclorotiazide in monoterapia. Atacand Plus può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non è controllata in modo ottimale con monoterapia di candesartan cilexetil o idroclorotiazide o con Atacand Plus a dosi inferiori. Il massimo effetto antipertensivo si ottiene solitamente entro 4 settimane dall'inizio del trattamento"*.

Popolazioni speciali

I sottoparagrafi in questa sezione degli SPC sono stati rivisti secondo le linee guida SPC (2009). Sono state inoltre armonizzate le sezioni sull'uso su pazienti anziani, pazienti con deplezione del volume intravascolare, pazienti con insufficienza renale, pazienti con insufficienza epatica e popolazione pediatrica.

Metodo di somministrazione

Le informazioni sulla somministrazione di candesartan/HCT a stomaco vuoto o pieno, precedentemente indicate nella sezione 4.5, sono state trasferite alla sezione 4.2.

Sezione 4.3 Controindicazioni

- Gravidanza e allattamento

In precedenza quasi tutti gli SPC contenevano una controindicazione totale per la gravidanza e l'allattamento. Tuttavia, la relazione del CHMP/PhVWP sull'uso di ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) durante il 1° trimestre di gravidanza (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indica che una controindicazione durante il primo trimestre di gravidanza non è giustificata; l'uso di AIIRA nel primo trimestre di gravidanza non è raccomandato. L'uso di AIIRA nel secondo e terzo trimestre è controindicato.

- Altre controindicazioni

Il CHMP concorda inoltre sull'inclusione di una controindicazione nei pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o agli eccipienti, grave insufficienza renale ed epatica e/o colestasi, ipokaliemia e ipercalcemia refrattarie e gotta.

Sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state armonizzate le avvertenze relative a insufficienza renale, trapianto di rene, gravidanza, stenosi dell'arteria renale, deplezione del volume intravascolare, anestesia e intervento chirurgico, insufficienza epatica, stenosi aortica e della valvola mitrale, iperaldosteronismo primario, squilibrio elettrolitico, effetti metabolici ed endocrini, fotosensibilità, gravidanza e altre.

Sezione 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Questa sezione è stata aggiornata sulla base delle informazioni disponibili negli SPC degli Stati membri. In particolare, per quanto concerne le interazioni con diuretici risparmiatori di potassio o altri prodotti medicinali che possano aumentare i livelli di potassio nel siero, altri prodotti medicinali che inducano sindrome del complesso Q-T allungato, FANS, colestipolo o colestiramina, rilassanti non depolarizzanti muscolo-scheletrici, integratori a base di calcio o vitamina D, betabloccanti e diazoxide, agenti anticolinergici, amantadina, prodotti medicinali citotossici, assunzione di alcol, barbiturici, anestetici, prodotti medicinali antidiabetici, ammine pressorie, liquido di contrasto iodurato e ciclosporina, tra gli altri.

La frase sulle interazioni clinicamente significative è stata corretta in linea con il precedente rinvio riguardo all'armonizzazione di Atacand. Inoltre è stato omesso l'idroclorotiazide, in quanto Atacand Plus contiene idroclorotiazide.

Sezione 4.6 Gravidanza e allattamento

Sulla base delle informazioni fornite, il CHMP avalla il testo armonizzato per l'AIIRA come avvertenza standard elaborata dal PhVWP del CHMP per tutti gli AIIRA: l'uso di AIIRA nel primo trimestre di gravidanza non è raccomandato; l'uso di AIIRA nel secondo e terzo trimestre è controindicato.

Sezione 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le informazioni relative agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari risultano incluse in tutti i paesi con leggere variazioni di enunciazione in un SPC. Il CHMP avalla il testo armonizzato ritenendo la dicitura proposta accettabile e in linea con quella di altri SPC di ARB o antiipertensivi.

Sezione 4.8 Effetti indesiderati

Le brevi informazioni generali sulla sicurezza estrapolate da studi clinici su dosaggi fino a 16/12,5 mg, comprese le cifre sulla sospensione, sono risultate uguali nella maggior parte dei paesi. Il CHMP avalla queste informazioni aggiornate proposte dal MAH come testo armonizzato: *"In studi clinici controllati condotti su candesartan cilexetil/idroclorotiazide le reazioni avverse risultano leggere e transitorie. La sospensione del trattamento per effetti avversi è analoga tra candesartan cilexetil/idroclorotiazide (2,3 - 3,3%) e placebo (2,7 - 4,3%)".*

Questa sezione è stata aggiornata secondo le linee guida SPC (2009), comprese tutte le ADR elencate nella maggior parte dei paesi, come testo armonizzato. In conseguenza della valutazione PSUR su candesartan/HCT la tosse è stata aggiunta come ADR molto rara alla sezione 4.8 dell'SPC.

Sezione 4.9 Sovradosaggio

In questa sezione sono state aggiunte le manifestazioni sintomatiche del sovradosaggio e le raccomandazioni su come gestirle.

Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Questa sezione è stata accorciata e armonizzata tenendo conto delle attuali conoscenze scientifiche e in linea con quanto discusso per altre sezioni dell'SPC. In particolare, sono stati considerati aggiornamenti sull'efficacia clinica nei pazienti ipertesi anziani, in cui sono stati inclusi i risultati di uno studio su pazienti anziani, gli effetti farmacodinamici dell'HCT e l'efficacia clinica del candesartan/HCT nei pazienti ipertesi.

Altre sezioni dell'SPC sono state armonizzate di conseguenza.

Foglio illustrativo ed etichettatura

Laddove opportuno, per le modifiche al foglio illustrativo e all'etichettatura si è tenuto conto delle modifiche apportate all'SPC.

In conclusione, in base alla valutazione della proposta e delle risposte del MAH e a seguito di discussioni all'interno del comitato, il CHMP ha adottato le informazioni sul prodotto (IP) armonizzate per Atacand Plus e denominazioni associate. In particolare, sono state armonizzate l'indicazione e la raccomandazione di posologia associata, le controindicazioni e le sezioni su gravidanza e allattamento.

In base a quanto riportato sopra, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Atacand Plus sia favorevole e considera appropriate le IP armonizzate.

Motivi per la richiesta di modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- L'ambito del rinvio era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo.
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico all'interno del comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali sono presentati nell'allegato III il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo per Atacand Plus e denominazioni associate (cfr. allegato I).