

BIJLAGE II

***WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING
VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE
ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EUROPEES
GENEESMIDDELENBUREAU***

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Atacand Plus en verwante namen (zie bijlage I)

Atacand Plus bevat candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide (HCT). Candesartan cilexetil is een angiotensinereceptorblokker (ARB). Hydrochloorthiazide is een diureticum dat het bloedvolume verlaagt, waardoor de bloeddruk onder controle kan worden gebracht.

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

De goedgekeurde formulering voor wederzijdse erkenning luidde: *“Essentiële hypertensie, als monotherapie met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide onvoldoende is.”*

Er waren in de lidstaten enkele verschillen in de samenvatting van de productkenmerken voor de goedgekeurde indicatie: in de meeste landen stond er *“Essentiële hypertensie”*, één vermeldde het woord *“arteriële”* (dat in het definitieve voorstel weer ontbrak) en in één stond vermeld *“volwassen”* (wat als het uiteindelijke voorstel werd beschouwd). Overeenkomstig het richtsnoer voor samenvattingen van de productkenmerken (2009), werd in twee lidstaten *“Behandeling van”* vermeld, gevolgd door de indicatie. Deze formulering werd overwogen in de voorgestelde geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken.

Het CHMP was van oordeel dat de baten-risicoverhouding van candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide positief is voor de hieronder vermelde indicatie, en de voorgestelde formulering werd ondersteund en was in overeenstemming met het huidige richtsnoer voor samenvattingen van de productkenmerken:

“Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal onder controle wordt gebracht met monotherapie met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide”.

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het CHMP bestudeerde de volgende sterkten voor Atacand Plus-tabletten voor oraal gebruik: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg en 32/25 mg.

De samenvattingen van de productkenmerken voor candesartan/HCT 16/12,5 mg of hogere sterkten van alle landen bevatten een aanbeveling voor dosistitratie van candesartan vóór overstap op de combinatie met vaste doses.

Een extra zin werd door het CHMP toegevoegd om te benadrukken dat de praktijk van titratie van de afzonderlijke bestanddelen de voorkeur heeft.

Het CHMP keurde de voorgestelde geharmoniseerde formulering goed: *“De aanbevolen dosis van Atacand Plus is één tablet eenmaal daags. Dosistitratie met de afzonderlijke bestanddelen (candesartan cilexetil en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen. Wanneer klinisch aangewezen, kan een rechtstreekse overstap van monotherapie op Atacand Plus worden overwogen. Dosistitratie van candesartan cilexetil wordt aanbevolen bij overstap van monotherapie met hydrochloorthiazide. Atacand Plus kan worden toegediend bij patiënten bij wie de bloeddruk niet optimaal wordt gereguleerd met monotherapie met candesartan cilexetil of hydrochloorthiazide of Atacand Plus in lagere doses. Het antihypertensieve effect wordt gewoonlijk binnen 4 weken na aanvang van de behandeling grotendeels bereikt.”*

Speciale bevolkingsgroepen

Deze subkoppen in deze rubriek van de samenvattingen van de productkenmerken werden gewijzigd overeenkomstig het richtsnoer voor de samenvattingen van de productkenmerken (2009). De rubrieken over toepassing bij ouderen, patiënten met intravasculaire volumedepletie, patiënten met nierfunctiestoornis, patiënten met leverfunctiestoornis en pediatrische patiënten werden eveneens geharmoniseerd.

Wijze van toediening

De informatie over toediening van candesartan/HCT met of zonder voedsel die eerder in rubriek 4.5 stond vermeld, werd verplaatst naar rubriek 4.2.

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding

Een volledige contra-indicatie tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding was eerder al aan de meeste samenvattingen van de productkenmerken toegevoegd. Het verslag van het CHMP/de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking over het gebruik van ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten (ARB's – angiotensin receptor blockers) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) geeft aan dat een contra-indicatie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet gerechtvaardigd is; het gebruik van AIIRA's (angiotensin II receptor antagonists) in het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Het gebruik van AIIRA's in het tweede en derde trimester is gecontra-indiceerd.

- Ander contra-indicaties

Het CHMP stemde daarnaast in met het opnemen van een contra-indicatie bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen, met een ernstige nier- en leverfunctiestoornis en/of cholestase, refractaire hypokaliëmie en hypercalciëmie, en jicht.

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen betreffende onder meer nierfunctiestoornis, niertransplantatie, zwangerschap, nierarteriestenose, intravasculaire volumedepletie, anesthesie en chirurgie, leverfunctiestoornis, aorta- en mitralistenose, primair hyperaldosteronisme, verstoorde elektrolytenbalans, metabole en endocriene effecten, fotosensibiliteit en zwangerschap werden geharmoniseerd.

Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Deze rubriek werd bijgewerkt op basis van de informatie die beschikbaar is in de samenvattingen van de productkenmerken van de lidstaten. Het betrof in het bijzonder interacties met kaliumsparende diuretica of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels in serum kunnen verhogen, of andere geneesmiddelen die torsades de pointes induceren, niet-steroïde ontstekingsremmers, colestipol of colestyramine, niet-depolariserende skeletspierrelaxantia, calciumsupplementen of vitamine D, bètablokkers en diazoxide, anticholinergica, amantadine, cytotoxische geneesmiddelen, alcoholinname, barbituraten, anesthetica, antidiabetica, pressoraminen, jodiumhoudende contrastmedia en ciclosporine, en andere geneesmiddelen.

De zin over de significante klinische interacties werd gecorrigeerd overeenkomstig de eerdere harmonisatieverwijzing voor Atacand. Daarnaast werd hydrochloorthiazide verwijderd aangezien Atacand Plus hydrochloorthiazide bevat.

Rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Op grond van de verstrekte informatie keurde het CHMP de geharmoniseerde tekst voor de AIIRA goed als de door de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het CHMP voor alle AIIRA's opgestelde standaardwaarschuwing: het gebruik van AIIRA's in het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen; het gebruik van AIIRA's in het tweede en derde trimester is gecontra-indiceerd.

Rubriek 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Informatie over beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen was in alle landen opgenomen, met een enigszins afwijkende formulering in één samenvatting van de productkenmerken. Het CHMP vond de voorgestelde formulering aanvaardbaar en in overeenstemming met die van andere samenvattingen van de productkenmerken van ARB's of antihypertensiva en stemde daarom in met de geharmoniseerde tekst.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

De korte algemene veiligheidsinformatie uit klinische onderzoeken over doses tot maximaal 16/12,5 mg, inclusief cijfers over staken van de behandeling, was in de meeste landen gelijk. Het CHMP keurde deze door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen bijgewerkte informatie goed als geharmoniseerde tekst: *"In gecontroleerde klinische onderzoeken met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide waren de bijwerkingen licht en tijdelijk van aard. De cijfers voor staken van de behandeling in verband met ongewenste voorvallen waren in de groepen met candesartan cilexetil/hydrochloorthiazide (2,3-3,3%) en placebo (2,7-4,3%) vergelijkbaar"*.

Deze rubriek werd bijgewerkt overeenkomstig het richtsnoer voor samenvattingen van de productkenmerken (2009), inclusief alle bijwerkingen die in de meeste landen waren vermeld, als de geharmoniseerde tekst. Als uitvloeisel van de beoordeling van de periodieke veiligheidsupdate van candesartan/HCT werd in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken hoesten toegevoegd als een zeer zeldzame bijwerking.

Rubriek 4.9 Overdosering

De symptomatische manifestaties van overdosis en aanbevelingen voor de behandeling werden in deze rubriek toegevoegd, voor het geval hiervan sprake zou zijn.

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Rekening houdend met de huidige wetenschappelijke kennis en overeenkomstig de besprekingen voor andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, werd deze rubriek ingekort en geharmoniseerd. In het bijzonder updates over de klinische werkzaamheid bij oudere hypertensieve patiënten, met daarin resultaten uit een onderzoek met ouderen, de farmacodynamische effecten van HCT en de klinische werkzaamheid van candesartan/HCT bij hypertensieve patiënten, werden in overweging genomen.

Ander rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken werden dienovereenkomstig geharmoniseerd.

Bijsluiter en etikettering

De wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken werden, waar van toepassing, verwerkt in de bijsluiter en de etikettering.

Op grond van de beoordeling van het voorstel en de antwoorden van de vergunninghouder en de besprekingen binnen het CHMP, keurde het Comité de geharmoniseerde productinformatie voor Atacand Plus en verwante namen al concluderend goed. In het bijzonder werden de indicatie en de bijbehorende aanbeveling voor de dosering, de contra-indicaties en de rubrieken over zwangerschap en borstvoeding geharmoniseerd.

Op basis van het bovengenoemde is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Atacand Plus gunstig, en de geharmoniseerde productinformatie correct is.

Redenen voor wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter tot doel had;
- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter werden beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;

adviseerde het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Atacand Plus en verwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).