

## **ANEKS II**

***WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA  
PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW***

## Wnioski naukowe

### ***Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Atacand Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)***

Preparat Atacand Plus zawiera cyleksetyl kandesartanu i hydrochlorotiazyd (HCT). Cyleksetyl kandesartanu to bloker receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker, ARB). Hydrochlorotiazyd to lek o działaniu diuretycznym, który poprzez zmniejszanie objętości krwi pomaga utrzymać prawidłowe ciśnienie tętnicze.

#### **Punkt 4.1 Wskazania do stosowania**

Sformułowanie wskazania zatwierdzone podczas procedury wzajemnego uznania brzmiało *„Pierwotne nadciśnienie tętnicze w przypadkach, gdy monoterapia za pomocą cyleksetylu kandesartanu lub hydrochlorotiazylu jest niewystarczająca”*.

W charakterystykach produktu leczniczego (ChPL) zatwierdzonych w poszczególnych państwach członkowskich występują różnice w zatwierdzonym wskazaniu: w większości państw brzmi ono *„Nadciśnienie pierwotne”*, w jednym występuje słowo *„tętnicze”* (pominięte w ostatecznej propozycji), a w jednym zamieszczono określenie *„u osób dorosłych”* (co zostało uwzględnione w ostatecznej propozycji). Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi treści ChPL (2009 r.) w dwóch państwach członkowskich zastosowano frazę *„Leczenie”*, po której wymieniona jest treść wskazania. Takie sformułowanie zostało rozpatrzone w proponowanej ujednoczonej ChPL.

CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka cyleksetylu kandesartanu/hydrochlorotiazylu w wymienionym poniżej wskazaniu jest korzystny; propozycję dotyczącą wymienionego sformułowania poparto, a samo sformułowanie uznano za zgodne z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi treści ChPL:

*„Leczenie nadciśnienia pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest optymalnie kontrolowane za pomocą cyleksetylu kandesartanu lub hydrochlorotiazylu stosowanych w monoterapii”*.

#### **Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### *Dawkowanie*

CHMP uwzględnił następujące moce tabletek preparatu Atacand Plus do stosowania doustnego: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg oraz 32/25 mg.

We wszystkich państwach w charakterystykach produktu leczniczego kandesartanu/HCT o mocach 16/12,5 mg lub wyższych zamieszczono zalecenie ustalenia dawki kandesartanu przed zmianą leczenia na preparat złożony zawierający ustalone dawki.

CHMP wprowadził dodatkowe twierdzenie, w którym kładzie nacisk na preferowaną praktykę oddzielnego ustalania dawek poszczególnych składowych preparatu.

CHMP przyjął proponowane ujednoczone sformułowanie: *„Zalecana dawka produktu Atacand Plus to jedna tabletkę stosowana raz na dobę. Zaleca się ustalenie dawek poszczególnych składowych (cyleksetylu kandesartanu i hydrochlorotiazylu). W przypadku, gdy jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednie przejście z monoterapii na produkt Atacand Plus. Przy zmianie leczenia z monoterapii hydrochlorotiazylem zaleca się ustalenie dawki cyleksetylu kandesartanu. Produkt Atacand Plus można stosować u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest optymalnie kontrolowane za pomocą cyleksetylu kandesartanu lub hydrochlorotiazylu stosowanych*

w monoterapii lub produktu Atacand Plus w niższych dawkach. Większość wpływu obniżającego ciśnienie tętnicze uzyskuje się zazwyczaj po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia”.

#### *Szczególne populacje*

Podtytuły w niniejszym punkcie charakterystyki produktu leczniczego poprawiono zgodnie z wytycznymi dotyczącymi treści ChPL (2009 r.). Ujednolicono punkty dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku, pacjentów ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u dzieci.

#### *Sposób podawania*

Informacja dotycząca podawania kandesartanu/HCT niezależnie od posiłku wcześniej zamieszczona w punkcie 4.5 została przeniesiona do punktu 4.2.

### **Punkt 4.3 Przeciwwskazania**

- Ciąża i laktacja

W większości wcześniej zatwierdzonych ChPL zamieszczono bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania w okresie ciąży i laktacji. Raport CHMP/PhVWP dotyczący stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) w pierwszym trymestrze ciąży (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) wskazuje jednak, że przeciwwskazanie podczas pierwszego trymestru ciąży jest nieuzasadnione – stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży jest niezalecane. Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

- Inne przeciwwskazania

CHMP zgodził się również na zamieszczenie przeciwwskazań w przypadku pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą, chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby i/lub cholestazą, z oporną na leczenie hipokaliemią i hiperkalcemią oraz z dną moczanową.

### **Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ujednolicono ostrzeżenia dotyczące zaburzeń czynności nerek, przeszczepu nerek, ciąży, zwężenia tętnicy nerkowej, zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, znieczulenia i zabiegu chirurgicznego, zaburzeń czynności wątroby, zwężenia zastawki aortalnej i mitralnej, pierwotnego hiperaldosteronizmu, zaburzeń równowagi elektrolitowej, wpływów metabolicznych i endokrynnych, nadwrażliwości na światło, ciąży i inne.

### **Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dokonano aktualizacji tego punktu na podstawie informacji dostępnych w ChPL w państwach członkowskich. Szczególnie w odniesieniu do interakcji z lekami o działaniu diuretycznym oszczędzającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą podwyższać stężenie potasu w surowicy krwi, innymi produktami leczniczymi indukującymi zaburzenia rytmu serca typu „torsades de pointes”, NLPZ, kolestipolem, cholestyraminą, niedepolaryzującymi środkami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe, suplementami wapnia i witaminą D, beta blokerami i diazoksydem, lekami przeciwcholinergicznymi, amantadyną, produktami leczniczymi cytotoksycznymi, alkoholem, barbituranami, lekami znieczulającymi, przeciwcukrzycowymi

produktami leczniczymi, aminami presyjnymi, środkami kontrastowymi zawierającymi jod, cyklosporyną oraz innymi lekami.

Poprawiono sformułowanie dotyczące klinicznie istotnych interakcji zgodnie z poprzednią procedurą arbitrażu dotyczącą harmonizacji dla preparatu Atacand. Ponadto pominięto hydrochlorotiazyd, ponieważ preparat Atacand Plus zawiera hydrochlorotiazyd.

#### **Punkt 4.6 Cięża i laktacja**

Na podstawie przedstawionych informacji CHMP przyjął ujednoczony tekst dotyczący antagonistów receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor antagonist, AIIRA) jako standardowe ostrzeżenie opracowane przez grupę PhVWP działającą przy CHMP w odniesieniu do wszystkich AIIRA: stosowanie AIIRA w pierwszym trymestrze ciąży jest niezalecane; stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

#### **Punkt 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Informacje dotyczące wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn zamieszczono we wszystkich państwach z nieco innym sformułowaniem w jednej ChPL. CHMP przyjął ujednoczony tekst i zatwierdził proponowane sformułowanie, uznając je za zgodne ze sformułowaniami przyjętymi w ChPL innych blokerów receptora angiotensyny oraz leków obniżających ciśnienie tętnicze.

#### **Punkt 4.8 Działania niepożądane**

W większości państw ogólna skrócona informacja o bezpieczeństwie w oparciu o wyniki badań klinicznych dotyczących oceny dawek sięgających do 16/12,5 mg, zawierająca liczby przypadków wycofania z badania, była jednakowa. CHMP przyjął tę zaktualizowaną informację zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny w postaci ujednoczonego tekstu: *„Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących oceny cyleksetylu kandesartanu/hydrochlorotiazydu były łagodne i przemijające. Częstość przypadków wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna podczas stosowania cyleksetylu kandesartanu/hydrochlorotiazydu (2,3–3,3%) i placebo (2,7–4,3%)”*.

Ten punkt został zaktualizowany zgodnie z wytycznymi dotyczącymi treści ChPL (2009 r.), z uwzględnieniem działań niepożądanych wymienionych w większości państw, w postaci ujednoczonego tekstu. Do punktu 4.8 ChPL dodano kaszel jako bardzo rzadkie działanie niepożądane, co wynika z oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR) dotyczącego kandesartanu/HCT.

#### **Punkt 4.9 Przedawkowanie**

W tym punkcie podano objawy przedawkowania i zalecenia dotyczące postępowania w przypadku jego wystąpienia.

#### **Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Ten punkt został skrócony i ujednoczony zgodnie ze stanem obecnej wiedzy naukowej i zgodnie z dyskusją dotyczącą innych punktów ChPL. W szczególności rozpatrzono uaktualnienia dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (zamieszczono

wyniki badania z udziałem osób w podeszłym wieku), a także farmakodynamicznych właściwości HCT i klinicznej skuteczności kandesartanu/HCT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Stosownie ujednociono pozostałe punkty ChPL.

#### *Ulotka dla pacjenta i oznakowanie opakowań*

W poprawkach wprowadzonych do treści ulotki dla pacjenta i oznakowania opakowań wzięto pod uwagę zmiany uwzględnione w ChPL.

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego i jego odpowiedzi oraz po dyskusjach w Komitecie CHMP przyjął ujednoczony zestaw dokumentów dotyczących informacji o produkcie dla preparatu Atacand Plus i nazwy produktów związanych. W szczególności ujednociono punkty dotyczące wskazania do stosowania i związanych z nim zaleceń w zakresie dawkowania, przeciwwskazań i stosowania w okresie ciąży i laktacji.

Z uwagi na powyższe CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatu Atacand Plus jest korzystny, a ujednoczona informacja o produkcie jest właściwa.

### ***Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta***

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta przedstawiono w Aneksie III, w odniesieniu do preparatu Atacand Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).