

ANEXA II

***CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA
REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI
PROSPECTULUI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE***

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Atacand Plus și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Atacand Plus conține candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă (HCT). Candesartan cilexetil este un blocant al receptorilor de angiotensină (BRA). Hidroclorotiazida este un diuretic, reduce volumul de sânge și ajută astfel la controlarea tensiunii arteriale.

Secțiunea 4.1 Indicații terapeutice

Formularea aprobată în baza recunoașterii reciproce era următoarea: *„Hipertensiune esențială, în cazurile în care monoterapia cu candesartan cilexetil sau hidroclorotiazidă nu este suficientă”*.

Există unele diferențe între rezumatele caracteristicilor produsului (RCP-uri) ale statelor membre (SM) în ceea ce privește indicația aprobată: majoritatea țărilor indicau *„hipertensiune esențială”*, una menționa cuvântul *„arterială”* (care a fost omis în propunerea finală), iar una includea cuvintele *„la adulți”* (care au fost luate în considerare în propunerea finală). În conformitate cu Orientările privind RCP-ul (2009), două state membre au inclus *„tratamentul”* urmat de indicație. Această formulare a fost luată în considerare în RCP-ul armonizat propus.

CHMP a considerat că raportul risc/beneficiu al candesartan cilexetil/hidroclorotiazidei este favorabil pentru indicația menționată mai jos, formularea propusă fiind confirmată de și în acord cu orientările actuale privind RCP-ul:

„Tratamentul hipertensiunii esențiale la pacienții adulți la care tensiunea arterială nu este controlată în mod optim prin monoterapia cu candesartan cilexetil sau hidroclorotiazidă.”

Secțiunea 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

CHMP a analizat următoarele concentrații ale comprimatelor de Atacand Plus indicate pentru administrare orală: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg și 32/25 mg.

RCP-urile din toate țările pentru candesartan/HCT 16/12,5 mg sau concentrații mai mari au inclus o recomandare privind titrarea dozei de candesartan înainte de trecerea la combinația cu doză fixă.

CHMP a introdus o afirmație suplimentară pentru a evidenția practica preferabilă de titrare cu componente separate.

CHMP a aprobat următoarea formulare armonizată: *„Doza recomandată de Atacand Plus este de un comprimat o dată pe zi. Se recomandă titrarea dozei cu componentele individuale (candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă). În cazul în care este indicată din punct de vedere clinic, poate fi avută în vedere o trecere directă de la monoterapie la Atacand Plus. Se recomandă titrarea dozei de candesartan cilexetil la trecerea de la monoterapia cu hidroclorotiazidă. Atacand Plus poate fi administrat la pacienții la care tensiunea arterială nu este controlată în mod optim cu candesartan cilexetil sau hidroclorotiazidă sau cu Atacand Plus la doze mai mici. Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv se obține, de obicei, în decurs de 4 săptămâni de la inițierea tratamentului.”*

Populații speciale

Aceste subtitluri din secțiunea de față a RCP-urilor au fost revizuite în conformitate cu Orientările privind RCP-ul (2009). Au fost, de asemenea, armonizate secțiunile referitoare la utilizarea la pacienți vârstnici, la pacienți cu depleție de volum intravascular, la pacienți cu insuficiență renală, la pacienți cu insuficiență hepatică și la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Informațiile privind administrarea candesartan/HCT cu sau fără alimente, disponibile anterior la secțiunea 4.5, au fost mutate la secțiunea 4.2.

Secțiunea 4.3 Contraindicații

- Sarcina și alăptarea

O contraindicație completă în cazul sarcinii și în timpul alăptării era inclusă în prealabil în majoritatea RCP-urilor. Cu toate acestea, raportul CHMP/PhVWP cu privire la utilizarea inhibitorilor ECA și a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (BRA) în primul trimestru de sarcină (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indică faptul că nu se justifică o contraindicație în primul trimestru de sarcină; nu se recomandă utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (AIIRA) în primul trimestru de sarcină. Utilizarea AIIRA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată.

- Alte contraindicații

CHMP a fost, de asemenea, de acord cu includerea unei contraindicații la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cu insuficiență renală și hepatică severă și/sau cu colestază, hipokaliemie și hipercalemie refractare și gută.

Secțiunea 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost armonizate atenționările privind insuficiența renală, sarcina după transplantul renal, stenoza arterei renale, depleția de volum intravascular, anestezia și intervențiile chirurgicale, insuficiența hepatică, stenoza valvei aortice și mitrale, hiperaldosteronismul primar, dezechilibrul electrolic, efectele metabolice și endocrine, fotosensibilitatea, sarcina și alte condiții.

Secțiunea 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Această secțiune a fost actualizată, pe baza informațiilor disponibile în RCP-urile statelor membre, în special în ceea ce privește interacțiunile cu diureticele care favorizează retenția de potasiu sau alte produse medicamentoase care pot crește nivelurile serice de potasiu, alte produse medicamentoase care induc torsade ale vârfurilor, AINS, colestipolul sau colestiramina, miorelaxantele scheletice nedepolarizante, suplimentele de calciu sau vitamina D, beta-blocantele și diazoxidul, agenții anticolinergici, amantadina, produsele medicamentoase citotoxice, consumul de alcool, barbituricele, anestezicele, produsele medicamentoase antidiabetice, aminele presoare, substanțele de contrast iodate și ciclosporina, printre altele.

Afirmația referitoare la interacțiunile clinic semnificative a fost corectată în conformitate cu sesizarea anterioară de armonizare pentru Atacand. De asemenea, a fost omisă hidroclorotiazida, deoarece Atacand Plus conține hidroclorotiazidă.

Secțiunea 4.6 Sarcina și alăptarea

Pe baza informațiilor prezentate, CHMP a aprobat textul armonizat pentru AIIRA ca atenționare standard, elaborat de grupul PhVWP al CHMP pentru toți AIIRA: nu se recomandă utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (AIIRA) în primul trimestru de sarcină; utilizarea AIIRA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată.

Secțiunea 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Informațiile privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje au fost incluse în toate țările cu o formulare ușor diferită într-unul din RCP-uri. CHMP a aprobat textul armonizat considerând acceptabilă formularea propusă și în acord cu cea a altor RCP-uri pentru BRA sau medicamente antihipertensive.

Secțiunea 4.8 Reacții adverse

Informațiile generale succinte privind siguranța din studiile clinice la doze de până la 16/12,5 mg, inclusiv cifrele referitoare la retrageri, erau aceleași în majoritatea țărilor. CHMP a aprobat aceste informații actualizate propuse de DAPP ca text armonizat: *„În studiile clinice controlate cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, reacțiile adverse au fost ușoare și trecătoare. Întreruperile tratamentului cauzate de reacțiile adverse au fost similare la administrarea de candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă (2,3 – 3,3%) și placebo (2,7 – 4,3%).”*

Această secțiune a fost actualizată în conformitate cu Orientările privind RCP-ul (2009), incluzând toate reacțiile adverse la medicament (RAM) enumerate în majoritatea țărilor, ca text armonizat. Tusea a fost adăugată ca RAM foarte rară la secțiunea 4.8 din RCP, în urma evaluării RPAS pentru candesartan/HCT.

Secțiunea 4.9 Supradozaj

Manifestările simptomatice ale supradozajului și recomandările de tratament în cazul apariției acestuia au fost incluse în această secțiune.

Secțiunea 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Această secțiune a fost scurtată și armonizată ținând cont de cunoștințele științifice actuale și în acord cu discuțiile privind alte secțiuni ale RCP-ului. În special, au fost avute în vedere actualizări cu privire la eficacitatea clinică la pacienții vârstnici hipertensivi, în cazul în care au fost incluse rezultatele dintr-un studiu la pacienții vârstnici, efectele farmacodinamice ale HCT și eficacitatea clinică a candesartan/HCT la pacienții hipertensivi.

Alte secțiuni ale RCP-ului au fost armonizate în mod corespunzător.

Prospectul și etichetarea

Modificările RCP-ului au fost luate în considerare în amendamentele aduse prospectului și etichetării, după caz.

În concluzie, pe baza evaluării propunerii și răspunsurilor DAPP și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat setul armonizat de informații despre produs pentru Atacand Plus și denumirile asociate. În special, au fost armonizate secțiunile referitoare la indicații și recomandarea de dozare asociată, la contraindicații și la sarcină și alăptare.

Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul risc/beneficiu al Atacand Plus este favorabil și că informațiile despre produs armonizate sunt adecvate.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Atacand Plus și denumirile asociate (vezi Anexa I).