

PRILOGA II

***ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA
GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA
UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA***

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Atacand Plus in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Atacand Plus vsebuje kandesartan cileksetil in hidroklorotiazid (HCT). Kandesartan cileksetil je zaviralec angiotenzinskega receptorja (ARB). Hidroklorotiazid je diuretik, zmanjšuje volumen krvi, in pomaga uravnati krvni tlak.

Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije

Odobreno besedilo iz postopka z medsebojnim priznavanjem je *„Esencialna hipertenzija, ko samostojno zdravljenje s kandesartan cileksetilom ali hidroklorotiazidom ni zadostno.“*

Med povzetki glavnih značilnosti zdravila v državah članicah je bilo nekaj razlik v odobreni indikaciji: v večini držav je navedena *„Esencialna hipertenzija“*, v eni je omenjena *„arterijska“* (kar je bilo izbrisano iz končnega predloga), v še eni pa je bila vključena beseda *„odrasli“* (kar je bilo obravnavano v končnem predlogu). V skladu s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila (2009) je bilo v dveh državah članicah navedeno besedilo *„Zdravljenje“*, čemur je sledila indikacija. Besedilo je bilo obravnavano v predlaganem usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

CHMP je menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za kombinacijo kandesartan cileksetil/hidroklorotiazid pozitivno za spodaj navedeno indikacijo, zato je bilo predlagano besedilo podprto in v skladu s trenutno smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila:

„Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, ko samostojno zdravljenje s kandesartan cileksetilom ali hidroklorotiazidom ne uravnava krvnega tlaka optimalno.“

Poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

CHMP je obravnaval naslednje jakosti zdravila Atacand Plus tablete, ki je indicirano za peroralno uporabo: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg in 32/25 mg.

V povzetkih glavnih značilnosti kombinacije kandesartan/HCT 16/12,5 mg ali več je bilo v vseh državah članicah dodano priporočilo o titraciji odmerka kandesartana pred prehodom na kombinacijo s fiksnim odmerkom.

CHMP je dodal stavek, s katerim se poudari prednostna praksa titracije z ločenimi komponentami. CHMP je potrdil naslednje usklajeno besedilo: *„Priporočeni odmerek zdravila Atacand Plus je ena tableta na dan. Priporoča se titracija odmerka s posameznimi komponentami (kandesartan cileksetil in hidroklorotiazidom). Če je klinično primerno, lahko opravite neposreden prehod iz samostojnega zdravljenja na zdravilo Atacand Plus. Titracija odmerka kandesartan cileksetila je priporočljiva, če prehajate iz samostojnega zdravljenja s hidroklorotiazidom. Zdravilo Atacand Plus se lahko uporablja pri bolnikih, ko samostojno zdravljenje s kandesartan cileksetilom ali hidroklorotiazidom ali manjšimi odmerki zdravila Atacand Plus ne uravnava krvnega tlaka optimalno. Večino antihipertenzivnega učinka se običajno doseže v prvih 4 tednih zdravljenja.“*

Posebne populacije

Podnaslovi v tem poglavju povzetka glavnih značilnosti zdravila so bili popravljeni v skladu s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila (2009). Usklajena so bila tudi poglavja o uporabi pri starostnikih, bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in otrocih.

Način uporabe

Podatek o uporabi kombinacije kandesartan/HCT z ali brez hrane, ki je bil doslej v poglavju 4.5, je bil premaknjen v poglavje 4.2.

Poglavje 4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost in dojenje

V večino povzetkov glavnih značilnosti zdravila je bila že prej vključena kontraindikacija v nosečnosti in v obdobju dojenja. Vendar poročilo CHMP/PhVWP o uporabi zaviralcev angiotenzin konvertirajočega encima (ACE) in zaviralcev receptorjev angiotenzina II (ARB) v prvem tromesečju nosečnosti (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) kaže, da kontraindikacija v prvem tromesečju nosečnosti ni utemeljena; uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v prvem tromesečju nosečnosti ni priporočljiva. Uporaba AIIRA v drugem in tretjem tromesečju je kontraindicirana.

- Druge kontraindikacije:

CHMP se je strinjal tudi z vključitvijo kontraindikacije pri bolnikih s preobčutljivostjo na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov ter hudo ledvično ali jetrno okvaro in/ali holestazo, refraktarno hipokaliemijo in hiperkalcemijo ter protinom.

Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Usklajena so bila opozorila o okvarjenem delovanju ledvic, presaditvi ledvic v nosečnosti, stenozi ledvične arterije, zmanjšanem intravaskularnem volumnu, anesteziji in kirurškem posegu, okvari delovanja jeter, stenozi aortne in mitralne zaklopke, primarnem hiperaldosteronizmu, neravnovesju elektrolitov, presnovnih in endokrinih učinkih, občutljivosti za svetlobo, nosečnosti in drugem.

Poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

To poglavje je bilo posodobljeno na osnovi razpoložljivih informacij v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v državah članicah. Zlasti v zvezi z interakcijami z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, drugimi zdravili, ki morda zvišajo serumske ravni kalija, drugimi zdravili, ki sprožijo torsades de pointes, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kolestipolom ali holestiraminom, nedepolarizirajočimi relaksansi skeletnih mišic, dopolnili kalcija ali vitamina D, zaviralci beta in diazoksidom, antiholinergičnimi sredstvi, amantadinom, citotoksičnimi zdravili, vnosom alkohola, barbituratov, anestetiki, antidiabetiki, presorskimi amini, jodiranimi kontrastnimi sredstvi in ciklosporinom ter drugim.

Stavek o kliničnem pomenu interakcij je bil popravljen v skladu s prejšnjo usklajevalno napotitvijo za zdravilo Atacand. Poleg tega je bil izbrisan hidroklorotiazid, saj zdravilo Atacand Plus vsebuje hidroklorotiazid.

Poglavje 4.6 Nosečnost in dojenje

Na osnovi predloženih informacij je CHMP usklajeno besedilo za AIIRA potrdil kot standardno opozorilo za vse AIIRA. Standardno opozorilo je izdelala delovna skupina za farmakovigilanco pri CHMP. Uporaba AIIRA v prvem tromesečju nosečnosti ni priporočljiva, uporaba AIIRA drugem in tretjem tromesečju je kontraindicirana.

Poglavje 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Informacije o učinkih na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je bila vključena v vseh državah, vendar se je besedilo nekoliko razlikovalo v določenih povzetkih glavnih značilnosti zdravila. CHMP je potrdil usklajeno besedilo, saj je bilo predlagano besedilo sprejemljivo in v skladu z besedilom drugih povzetkov glavnih značilnosti zdravil ARB in antihipertenzijskih zdravil.

Poglavje 4.8 Neželeni učinki

Kratka splošna informacija iz kliničnih študij o odmerkih do 16/12,5 mg, vključno s številkami o odtegnitvi, je bila enaka v večini držav. CHMP je potrdil to posodobljeno informacijo, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kot usklajeno besedilo: „V kontroliranih kliničnih študijah s kombinacijo kandesartan cileksetil/hidroklorotiazid so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Odtegnitve od zdravljenja zaradi neželenih učinkov so bile podobne pri kombinaciji kandesartan cileksetil/hidroklorotiazid (2,3–3,3 %) in placebo (2,7–4,3 %)“.

To poglavje je bilo kot usklajeno besedilo posodobljeno v skladu s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila (2009), vključno z vsemi neželenimi učinki, navedenimi v večini držav. Kot zelo redek neželeni učinek je bil v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila dodan kašelj, zaradi ocene rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za kombinacijo kandesartan cileksetil/hidroklorotiazid.

Poglavje 4.9 Prekomerno odmerjanje

V to poglavje so bile vključene simptomatske manifestacije prekomernega odmerjanja in priporočila za ukrepanje, če do tega pride.

Poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti

To poglavje je bilo skrajšano in usklajeno z upoštevanjem trenutnega znanstvenega vedenja ter razprave v zvezi z drugimi poglavji povzetka glavnih značilnosti zdravila. Predvsem so obravnavali posodobitve o klinični učinkovitosti pri starostnikih s hipertenzijo (saj so bili vključeni rezultati preskušanja pri starostnikih), farmakodinamične učinke hidroklorotiazida in klinična učinkovitost kombinacije kandesartan cileksetil/hidroklorotiazid pri bolnikih s hipertenzijo.

Skladno s tem so bila usklajena tudi druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Navodilo za uporabo in označevanje

Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile po potrebi upoštevane pri dopolnitvah navodila za uporabo in označevanja.

CHMP je na osnovi ocene predlogov in odgovorov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter po razpravi znotraj Odbora sprejel usklajene complete navodila za uporabo zdravila Atacand Plus in z njim povezanih imen. Usklajene so bile zlasti indikacije, z njimi povezana priporočila za odmerjanje, kontraindikacije ter poglavji o nosečnosti in dojenju.

Na osnovi navedenega je CHMP upošteval, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Atacand Plus ugodno in da je usklajeno navodilo za uporabo ustrezno.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Obseg napotitve je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Atacand Plus in povezanimi imeni (glejte Prilogo I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Prilogi III.