

BILAGA II

***EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA
SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN,
MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN***

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Atacand Plus och associerade namn (se bilaga I)

Atacand Plus innehåller kandesartancilexetil och hydroklortiazid (HCT). Kandesartancilexetil är en angiotensinreceptorblockerare (ARB). Hydroklortiazid är ett diuretikum som minskar blodvolymen och hjälper till att kontrollera blodtrycket.

Avsnitt 4.1 Terapeutiska indikationer

Det godkända ömsesidiga erkännandets formulering är *"essentiell hypertoni när monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig effekt"*.

Det fanns vissa skillnader i medlemsstaternas produktresuméer för den godkända indikationen. De flesta länder anger *"essentiell hypertoni"*, ett nämnde ordet *"arteriell"* (vilket utelämnades i det slutliga förslaget) och ett inkluderade ordet *"vuxna"* (som beaktades i det slutliga förslaget). I enlighet med riktlinjerna för produktresuméer inkluderade två medlemsstater *"behandling av"* följt av indikationen. Denna formulering beaktades i den föreslagna harmoniserade produktresumén.

CHMP ansåg att nytta-riskbalansen för kandesartancilexetil/hydroklortiazid är positiv för nedan nämnda indikation och den föreslagna formuleringen fick stöd av och var i enlighet med aktuella riktlinjer för produktresuméer:

"Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter vars blodtryck inte kontrolleras optimalt med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid i monoterapi."

Avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

CHMP övervägde följande styrkor av Atacand Plus tabletter indicerade för oral användning: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg och 32/25 mg.

Alla länders produktresuméer för kandesartan/HCT 16/12,5 mg eller högre styrkor inkluderade en rekommendation om dositering av kandesartan före byte till den fasta doskombinationen.

Ytterligare en mening fördes in av CHMP för att betona den föredragna rutinen att titrera med separata komponenter.

CHMP rekommenderade den föreslagna harmoniserade formuleringen: *"Den rekommenderade dosen av Atacand Plus är en tablett en gång dagligen. Dositrering med de enskilda komponenterna (kandesartancilexetil och hydroklortiazid) rekommenderas. Då det bedöms som kliniskt motiverat kan en direkt övergång från monoterapi till Atacand Plus övervägas. Dositrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid byte från hydroklortiazid som monoterapi. Atacand Plus kan ges till patienter vars blodtryck inte är optimalt kontrollerat med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid som monoterapi eller Atacand Plus i låga doser. Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås vanligtvis inom 4 veckor efter påbörjad behandling"*.

Speciella populationer

Underrubrikerna i detta avsnitt av produktresumén ändrades i enlighet med riktlinjerna för produktresuméer (2009). Avsnitten om användning hos äldre, patienter med minskad blodvolym,

patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion och barn harmoniserades också.

Administreringssätt

Informationen om administrering av kandesartan/HCT med eller utan föda, vilken tidigare fanns i avsnitt 4.5, flyttades till avsnitt 4.2.

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och amning

En absolut kontraindikation vid graviditet och under amning hade tidigare inkluderats i de flesta produktresuméer. Rapporten av CHMP/PhVWP om användning av ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) under graviditetens första trimester (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indikerar att en kontraindikation under graviditetens första trimester inte är motiverad; användning av AIIRA under graviditetens första trimester rekommenderas ej. Användning av AIIRA under den andra och tredje trimestern är kontraindicerat.

- Övriga kontraindikationer

CHMP enades också om inklusion av en kontraindikation hos patienter med överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne, gravt nedsatt njur- och leverfunktion och/eller kolestas, refraktär hypokalemi och hyperkalcemi, samt gikt.

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Varningar avseende nedsatt njurfunktion, njurtransplantation, njurartärstenos, minskad blodvolym, anestesi och operation, nedsatt leverfunktion, aorta- och mitralisklaffstenos, primär hyperaldosteronism, elektrolytrubbningar, metabola och endokrina effekter, ljuskänslighet, graviditet och annat harmoniserades.

Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Detta avsnitt uppdaterades baserat på tillgänglig information i medlemsstaternas produktresuméer, i synnerhet med avseende på interaktioner med kaliumsparande diuretika eller andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna i serum, andra läkemedel som inducerar torsades de pointes, NSAID, kolestipol eller kolestyramin, icke-polariserande skelettmuskelrelaxerande medel, kalciumsupplement eller vitamin D, betablockare och diazoxid, antikolinerga medel, amantadin, cytotoxiska läkemedel, alkoholintag, barbiturater, anestetika, antidiabetika, pressoraminer, kontrastmedel innehållande jod och ciklosporin, bland annat.

Meningen om kliniskt signifikanta interaktioner korrigerades i enlighet med tidigare harmoniseringshänskjutande för Atacand. Vidare uteslöts hydroklortiazid, eftersom Atacand Plus innehåller hydroklortiazid.

Avsnitt 4.6 Graviditet och amning

Baserat på tillhandahållen information godkände CHMP den harmoniserade texten för AIIRA som standardvarning utarbetad av CHMP:s PhVWP för alla AIIRA: användning av AIIRA under graviditetens första trimester rekommenderas inte; användning av AIIRA under den andra och tredje trimestern är kontraindicerat.

Avsnitt 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Information om effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner inkluderades i alla länders produktresuméer, men med något annan formulering i en produktresumé. CHMP godkände den harmoniserade texten, eftersom den föreslagna formuleringen ansågs acceptabel och i enlighet med den för andra ARB eller produktresuméer för blodtryckssänkande medel.

Avsnitt 4.8 Biverkningar

Den kortfattade allmänna säkerhetsinformationen från kliniska studier med doser upp till 16/12,5 mg, inklusive siffror för avbruten behandling var samma i de flesta länder. CHMP godkände denna uppdaterade information, som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning, som harmoniserad text: *"I kontrollerade kliniska studier med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna lindriga och övergående. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var likartad för kandesartancilexetil/hydroklortiazid (2,3–3,3 %) och placebo (2,6–4,3 %)"*.

Detta avsnitt uppdaterades i enlighet med riktlinjerna för produktresuméer (2009), inklusive alla biverkningar som angavs i de flesta länder, som harmoniserad text. Hosta lades till som en mycket sällsynt biverkning i avsnitt 4.8, till följd av PSUR-utvärderingen av kandesartan/HCT.

Avsnitt 4.9 Överdoser

De symtomatiska manifestationerna vid överdosering och rekommendationerna om behandling, om det förekommer, inkluderades i detta avsnitt.

Avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Detta avsnitt avkortades och harmoniserades med hänsyn till nuvarande vetenskapliga kunskap och i enlighet med diskussionerna rörande andra avsnitt av produktresumén. I synnerhet uppdateringar om klinisk effekt hos äldre patienter med hypertoni där resultat från en prövning på äldre patienter inkluderats, de farmakodynamiska effekterna av HCT och den kliniska effekten av kandesartan/HCT hos patienter med hypertoni beaktades.

Andra avsnitt av produktresumén harmoniserades i enlighet med detta.

Bipacksedel och märkning

Ändringarna i produktresumén beaktades vid ändringarna i bipacksedeln och märkningen efter behov.

Baserat på bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och efter diskussioner i kommittén, godkände CHMP slutligen de harmoniserade bipacksedlarna för Atacand Plus och associerade namn. I synnerhet harmoniserades avsnitten om indikation med åtföljande doseringsrekommendation, kontraindikationerna och graviditet och amning.

Baserat på ovanstående anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Atacand Plus är fördelaktigt och att den harmoniserade bipacksedeln är tillämplig.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Atacand Plus och associerade namn (se bilaga I), för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III, av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresuméer, märkning och bipacksedel.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.