

## **BILAG II**

***VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING  
AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF  
DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR***

## Videnskabelige konklusioner

### ***Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Atacand Plus og tilknyttede navne (se bilag I)***

Atacand Plus indeholder candesartan cilexetil og hydrochlorthiazid (HTC). Candesartan cilexetil er en angiotensinreceptorblokker (ARB). Hydrochlorthiazid er et diuretikum, som reducerer blodvolumen, hvilket er med til at kontrollere blodtrykket.

#### **Punkt 4.1 Terapeutiske indikationer**

Den godkendte ordlyd, der er gensidigt anerkendt, er "*essentielle hypertension, hvor monoterapi med candesartan cilexetil eller hydrochlorthiazid ikke er tilstrækkelig.*"

Der var visse forskelle i medlemsstaternes produktresuméer for den godkendte indikation: De fleste lande angav "*essentielle hypertension*", et land nævnte ordet "*arteriel*" (som blev udeladt i det endelige forslag), og et andet land ordet "*voksen*" (hvilket blev taget i betragtning i det endelige forslag). I overensstemmelse med vejledningen vedrørende produktresuméer (2009) inkluderede to medlemsstater "*Behandling af*" efterfulgt af indikationen. Denne ordlyd blev taget i betragtning i det forslåede, harmoniserede produktresumé.

CMHP vurderede, at benefit/risk-forholdet for candesartan cilexetil/hydrochlorthiazid for den nedenfor anførte indikation er positivt, og at den foreslåede ordlyd var understøttet og i overensstemmelse med den nuværende vejledning vedrørende produktresuméer:

*"Behandling af essentielle hypertension hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres optimalt ved hjælp af candesartan cilexetil eller hydrochlorthiazid monoterapi."*

#### **Punkt 4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

##### *Dosering*

CHMP vurderede følgende styrker for Atacand Plus tabletter til oral anvendelse: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg og 32/25 mg.

Alle landes produktresuméer for candesartan/HCT 16/12,5 mg eller højere styrker omfattede en anbefaling af dosistitrering for candesartan, inden man går over til fastdosiskombinationen.

CHMP har tilføjet en sætning for at understrege den foretrukne praksis med at titrere med separate komponenter.

CHMP godkendte den foreslåede, harmoniserede formulering: "*Den anbefalede dosis for Atacand Plus er én tablet én gang om dagen. Dosistitrering med de individuelle komponenter (candesartan cilexetil og hydrochlorthiazid) anbefales. Når det skønnes klinisk påkrævet, kan et direkte skift fra monoterapi til Atacand Plus overvejes. Dosistitrering af candesartan cilexetil anbefales ved skift fra hydrochlorthiazid monoterapi. Atacand Plus kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres optimalt ved hjælp af candesartan cilexetil eller hydrochlorthiazid monoterapi eller Atacand Plus i lavere doser. Størstedelen af den antihypertensive effekt opnås som regel senest 4 uger efter behandlingsstart.*"

##### *Særlige populationer*

Disse underpunkter blev revideret i dette punkt af produktresuméerne i henhold til vejledningen vedrørende produktresuméer (2009). Punkterne om brug til ældre, patienter med intravaskulær volumendepletering, patienter med nyre- og leverinsufficiens og den pædiatriske population blev også harmoniseret.

#### *Indgivelsesmåde*

Oplysningerne om administration af candesartan/HCT med eller uden mad, der tidligere var placeret i punkt 4.5, er blevet flyttet til punkt 4.2.

### **Punkt 4.3 Kontraindikationer**

- Fertilitet, graviditet og amning

Produktresuméet indeholdt tidligere en fuld kontraindikation under graviditet og ved amning. CHMP/PhVWP's rapport om brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA'er) i graviditetens første trimester (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) tyder imidlertid på, at en kontraindikation i graviditetens første trimester ikke er begrundet. Brug af angiotensin II-receptorantagonister i graviditetens første trimester anbefales ikke. AIIRA'er er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten.

- Andre kontraindikationer

CHMP var også enige i medtagelsen af en kontraindikation for patienter med overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne og patienter med svær lever- og nyreinsufficiens og/eller cholestase, refraktær hypokaliæmi og hypercalcæmi samt urinsyreigt.

### **Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler vedrørende nyreinsufficiens, nyretransplantation, nyrearteriestenose, intravaskulær volumendepletering, anæstesi og operation, leverinsufficiens, aorta- og mitralklapstenose, primær hyperaldosteronisme, elektrolytforstyrrelse, stofskifte- og hormonforstyrrende effekter, lysfølsomhed, graviditet m.m. blev harmoniseret.

### **Punkt 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Dette punkt blev opdateret på baggrund af oplysningerne i medlemsstaternes produktresuméer. Navnlig for så vidt angår interaktioner med blandt andet kaliumbesparende diuretika eller andre lægemidler, som kan øge indholdet af kalium i blodet, andre lægemidler, som forårsager torsades de pointes, NSAID-præparater, kolestipol eller kolestyramin, ikke-depolariserende muskelafslappende lægemidler, kalciumtilskud eller D-vitamin, betablokkere og diazoxid, antikolinerge stoffer, amantadin, cytotoxiske lægemidler, alkoholindtagelse, barbiturater, anæstetika, antidiabetiske lægemidler, sammentrækkende aminer, jodholdige kontraststoffer og cyclosporin.

Sætningen om de klinisk signifikante interaktioner blev korrigeret i henhold til den tidligere indbringelse med henblik på harmonisering vedrørende Atacand. Hydrochlorthiazid blev desuden udeladt, eftersom Atacand Plus indeholder hydrochlorthiazid.

## **Punkt 4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

På grundlag af de fremlagte oplysninger har CHMP godkendt den harmoniserede tekst til AIIRA'erne som standardadvarsel uddybet af CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning for alle AIIRA'er: Brug af AIIRA'er anbefales ikke under graviditetens første trimester; brug af AIIRA'er er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester.

## **Punkt 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Oplysninger om virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner blev inkluderet i alle lande med en lidt anderledes ordlyd i et enkelt produktresumé. CHMP godkendte den harmoniserede tekst og finder den foreslåede ordlyd acceptabel og i overensstemmelse med ordlyden i produktresuméer til andre ARB-præparater eller lægemidler mod hypertension.

## **Punkt 4.8 Bivirkninger**

De korte generelle sikkerhedsoplysninger fra kliniske undersøgelser af doser op til 16/12,5 mg, herunder tilbageholdelsestal, var ens i de fleste lande. CHMP godkendte de opdaterede oplysninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen som en harmoniseret tekst: *"I kontrollerede kliniske undersøgelser med candesartan cilexetil/hydrochlorthiazid var bivirkningerne milde og forbigående. Tallene for udtræden af behandling på grund af bivirkninger lignede tallene for candesartan cilexetil/hydrochlorthiazid (2,3-3,3 %) og placebo (2,7-4,3 %)"*.

Dette punkt blev opdateret i overensstemmelse med vejledningen vedrørende produktresuméer (2009), herunder alle bivirkninger angivet i de fleste lande, som den harmoniserede tekst. Efter evalueringen af den periodiske sikkerhedsopdatering for candesartan/HCT blev hoste tilføjet produktresuméets punkt 4.8 som en meget sjælden bivirkning.

## **Punkt 4.9 Overdosering**

De symptomatiske manifestationer af overdosis og anbefalinger om håndtering, hvis det forekommer, blev medtaget i dette punkt.

## **Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Punktet blev forkortet og harmoniseret under hensyntagen til den eksisterende faglige viden og i overensstemmelse med drøftelserne af andre punkter i produktresuméet. Der blev navnlig taget højde for opdateringer om klinisk effekt hos ældre hypertensive patienter, hvor resultater fra en undersøgelse af ældre patienter blev inddraget, HTC's farmakodynamiske virkning og den kliniske effekt af candesartan/HCT hos hypertensive patienter.

Andre punkter i produktresuméet blev harmoniseret i overensstemmelse hermed.

### *Indlægsseddel og etikettering*

Ændringerne i indlægssedlen og etiketteringen tager højde for relevante ændringer i produktresuméet.

CHMP vedtog således, baseret på bedømmelsen af forslag og svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og efter drøftelser i udvalget, at harmonisere produktinformationsdokumenterne for Atacand Plus og relaterede navne. Særligt blev indikationen

og dens tilhørende dosisbefaling, kontraindikationerne og punkterne om fertilitet, graviditet og amning harmoniseret.

På baggrund af ovenstående anser CHMP benefit/risk-forholdet for Atacand Plus for positivt og de harmoniserede produktinformationsdokumenter for at være passende.

### ***Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel***

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse,

har CHMP anbefalet at ændre markedsføringstilladelserne. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Atacand Plus og tilknyttede navne (se bilag I).