

## **ANNEXE II**

***CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU  
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE  
LA NOTICE, PRESENTES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS***

## Conclusions scientifiques

### ***Résumé général de l'évaluation scientifique d'Atacand Plus et noms associés (voir annexe I)***

Atacand Plus contient du candésartan cilexétel et de l'hydrochlorothiazide (HCT). Le candésartan cilexétel est un antagoniste (bloqueur) des récepteurs de l'angiotensine (ARA). L'hydrochlorothiazide est un diurétique, qui réduit le volume de sang et contribue ainsi à contrôler la pression sanguine.

#### **Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques**

La formulation approuvée lors de la procédure de reconnaissance mutuelle était la suivante:

*«Hypertension essentielle, pour laquelle une monothérapie par le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide est insuffisante.»*

Il existait quelques différences dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des différents États membres (EM) concernant l'indication approuvée: la plupart des pays énonçaient *«Hypertension essentielle»*, l'un d'eux mentionnait le terme *«artérielle»* (qui a été omis dans la proposition finale) et un autre incluait le terme *«adulte»* (qui a été pris en considération dans la proposition finale). Conformément à la ligne directrice relative au RCP (2009), deux EM ont inclus *«Traitement de»* précédant l'indication. Cette formulation a été prise en considération dans le RCP harmonisé proposé.

Le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide est positif pour l'indication mentionnée ci-dessous et la formulation proposée a été approuvée et est conforme à la ligne directrice actuelle relative au RCP:

*«Traitement de l'hypertension essentielle chez les patients adultes dont la pression sanguine n'est pas contrôlée de façon optimale par le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.»*

#### **Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration**

##### *Posologie*

Le CHMP a pris en considération les dosages suivants pour Atacand Plus comprimés, indiqués pour une utilisation orale: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg et 32/25 mg.

Les RCP de tous les pays pour l'association candésartan/HCT 16/12,5 mg ou les dosages supérieurs incluait une recommandation de titration de la dose de candésartan avant de passer à l'association à dose fixe.

Le CHMP a introduit une phrase supplémentaire pour souligner qu'il est préférable de pratiquer une titration de la dose avec les composants séparés.

Le CHMP a approuvé la formulation harmonisée proposée: *«La dose recommandée d'Atacand Plus est d'un comprimé une fois par jour. Il est recommandé de pratiquer une titration de la dose avec chaque composant individuel (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide). Si nécessaire du point de vue clinique, un passage direct de la monothérapie à Atacand Plus peut être envisagé. La titration de la dose de candésartan cilexétel est recommandée lors du passage à Atacand Plus après une monothérapie par l'hydrochlorothiazide. Atacand Plus peut être administré aux patients dont la pression sanguine n'est pas contrôlée de façon optimale par le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou par Atacand Plus à des doses plus faibles. En général,*

*l'effet antihypertenseur maximal est atteint dans les 4 semaines après l'instauration du traitement».*

#### *Populations spéciales*

Les titres des sous-paragraphes de cette rubrique des RCP ont été révisés conformément à la ligne directrice relative au RCP (2009). Les paragraphes relatifs à l'utilisation chez les personnes âgées, les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, les patients insuffisants rénaux, les patients insuffisants hépatiques et dans la population pédiatrique ont également été harmonisés.

#### *Mode d'administration*

Les informations relatives à l'administration de l'association candésartan/HCT avec ou sans prise d'aliments figurant précédemment à la rubrique 4.5 ont été déplacées à la rubrique 4.2.

### **Rubrique 4.3 Contre-indications**

- Grossesse et allaitement

Une contre-indication totale pendant la grossesse et l'allaitement était précédemment incluse dans la plupart des RCP. Cependant, le rapport du groupe de travail PhVWP du CHMP sur l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indique qu'une contre-indication pendant le premier trimestre de la grossesse n'est pas justifiée; l'utilisation d'ARAI durant le premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée. L'utilisation d'ARAI pendant le deuxième et le troisième trimestres est contre-indiquée.

- Autres contre-indications

Le CHMP a également accepté l'inclusion d'une contre-indication chez les patients présentant une hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients, une insuffisance rénale et hépatique sévère et/ou une cholestase, une hypokaliémie et une hypercalcémie réfractaires et la goutte.

### **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des mises en garde concernant l'insuffisance rénale, la greffe de rein, la grossesse, la sténose de l'artère rénale, la déplétion du volume intravasculaire, l'anesthésie et la chirurgie, l'insuffisance hépatique, la sténose valvulaire aortique et mitrale, l'hyperaldostéronisme primaire, le déséquilibre électrolytique, les effets métaboliques et endocriniens, la photosensibilité, la grossesse et d'autres mises en garde ont été harmonisées.

### **Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Sur la base des informations disponibles dans les RCP des EM, cette rubrique a été mise à jour, en particulier en ce qui concerne les interactions avec les diurétiques économisant le potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium, d'autres médicaments qui induisent des torsades de pointes, les AINS, le colestipol ou la cholestyramine, les relaxants non dépolarisants des muscles squelettiques, les compléments en calcium et en vitamine D, les bêta-bloquants et le diazoxide, les agents anticholinergiques, l'amantadine, les

médicaments cytotoxiques, la consommation d'alcool, les barbituriques, les anesthésiants, les médicaments antidiabétiques, les amines pressives, les agents de contraste iodés et la cyclosporine, parmi d'autres.

La phrase relative aux interactions cliniques importantes a été corrigée conformément à la saisine antérieure en vue de l'harmonisation d'Atacand. En outre, l'hydrochlorothiazide a été omis, dans la mesure où Atacand Plus contient de l'hydrochlorothiazide.

#### **Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement**

Sur la base des informations fournies, le CHMP a approuvé le texte harmonisé pour l'ARAII en tant que mise en garde standard élaborée par le groupe de travail PhVWP du CHMP pour tous les ARAII: l'utilisation d'ARAII durant le premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

L'utilisation d'ARAII pendant le deuxième et le troisième trimestres est contre-indiquée.

#### **Rubrique 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Des informations relatives aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ont été incluses dans tous les pays, avec une formulation légèrement différente dans un RCP. Le CHMP a approuvé le texte harmonisé, trouvant la formulation proposée acceptable et conforme à celle d'autres RCP concernant des ARA ou des antihypertenseurs.

#### **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

Les brèves informations générales sur la sécurité issues d'études cliniques portant sur des doses allant jusqu'à 16/12,5 mg, y compris les chiffres des sorties d'études, étaient les mêmes dans la plupart des pays. Le CHMP a approuvé ces informations actualisées proposées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) comme texte harmonisé: *«Dans des études cliniques contrôlées menées avec l'association candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide, les réactions indésirables étaient légères et transitoires. Les nombres de sorties d'études dues à des événements indésirables étaient similaires avec l'association candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide (2,3 à - 3,3 %) et le placebo (2,7 à 4,3 %)».*

Cette rubrique a été mise à jour conformément à la ligne directrice relative au RCP (2009), en incluant toutes les réactions indésirables répertoriées dans la plupart des pays en tant que texte harmonisé. La toux a été ajoutée comme réaction indésirable très rare à la rubrique 4.8 du RCP, à la suite de l'évaluation du PSUR pour l'association candésartan/HCT.

#### **Rubrique 4.9 Surdosage**

Les manifestations symptomatiques du surdosage et des recommandations relatives à sa prise en charge lorsqu'il survient ont été incluses dans cette rubrique.

#### **Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Cette rubrique a été écourtée et harmonisée en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles et conformément aux discussions menées sur d'autres rubriques du RCP. En particulier, des mises à jour des données d'efficacité clinique chez les patients âgés hypertendus, avec inclusion des résultats d'une étude menée chez des patients âgés, les effets pharmacodynamiques de l'HCT et l'efficacité clinique de l'association candésartan/HCT chez des patients hypertendus ont été pris en considération.

D'autres rubriques du RCP ont été harmonisées en fonction.

#### *Notice et étiquetage*

Les changements effectués dans le RCP ont été pris en compte pour les modifications apportées à la notice et à l'étiquetage, le cas échéant.

En conclusion, sur la base de l'évaluation de la proposition et des réponses du TMM et suite aux discussions menées en son sein, le CHMP a adopté l'ensemble des informations harmonisées sur le produit pour Atacand Plus et les noms associés. En particulier, l'indication et la recommandation de posologie qui y est associée, ainsi que les rubriques concernant les contre-indications et la grossesse et l'allaitement ont été harmonisées.

Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque pour Atacand Plus est favorable et que les informations harmonisées sur le produit sont appropriées.

#### ***Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice***

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Atacand Plus et les noms associés (voir annexe I).