

## **ANEXO II**

***CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS***

## Conclusões científicas

### **Resumo da avaliação científica do Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I)**

O Atacand Plus contém candesartan cilexetil e hidroclorotiazida (HCT). O candesartan cilexetil é um antagonista dos receptores da angiotensina (ARA). A hidroclorotiazida é um diurético, reduz o volume do sangue, o que ajuda a controlar a pressão sanguínea.

### **Secção 4.1 Indicações terapêuticas**

A redacção aprovada por reconhecimento mútuo indicava “*Hipertensão essencial, na qual a monoterapia com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida não é suficiente.*”

Existiam algumas diferenças a nível dos resumos das características do medicamento (RCM) dos Estados-Membros (EM), relativamente à indicação aprovada: a maioria dos países declarava “*Hipertensão essencial*”, um mencionava a palavra “*arterial*” (omitida na proposta final) e outro ainda incluía a palavra “*adultos*” (tida em consideração na proposta final). Em conformidade com a Norma orientadora relativa ao RCM (2009), dois EM incluíram “*Tratamento da*” seguido pela indicação. Esta redacção foi tida em conta no RCM harmonizado proposto.

O CHMP considerou que o perfil de benefício/risco do candesartan cilexetil/hidroclorotiazida é positivo para a indicação abaixo referida e que a redacção proposta foi fundamentada e está de acordo com a actual Norma orientadora relativa ao RCM:

“*Tratamento da hipertensão essencial, em doentes adultos cuja pressão sanguínea não é controlada de forma óptima com a monoterapia com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida*”.

### **Secção 4.2 Posologia e modo de administração**

#### *Posologia*

O CHMP teve em conta as seguintes dosagens para Atacand Plus comprimidos, indicadas para utilização por via oral: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg e 32/25 mg.

Os RCM de todos os países relativos ao candesartan/HCT 16/12,5 mg ou dosagens superiores incluíam uma recomendação quanto ao ajuste da dose do candesartan antes da mudança para a associação de dose fixa.

O CHMP introduziu uma frase adicional destinada a realçar a prática preferencial de proceder ao ajuste com componentes separados.

O CHMP sancionou a redacção harmonizada proposta: “*A dose recomendada do Atacand Plus é de um comprimido uma vez por dia. É recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (candesartan cilexetil e hidroclorotiazida). Quando clinicamente adequado, pode ser ponderada uma alteração directa da monoterapia para o Atacand Plus. É recomendado o ajuste da dose do candesartan cilexetil ao mudar da monoterapia com hidroclorotiazida. O Atacand Plus pode ser administrado a doentes cuja pressão sanguínea não está controlada de forma óptima através da monoterapia com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida ou com Atacand Plus em doses mais baixas. A maior parte do efeito anti-hipertensor é, de um modo geral, alcançado no espaço de 4 semanas após o início do tratamento.*

#### *Populações especiais*

Estes subparágrafos desta secção dos RCM foram revistos em conformidade com a Norma orientadora relativa ao RCM (2009). Foram também harmonizadas as secções relativas à utilização

nos idosos, doentes com depleção do volume intravascular, doentes com insuficiência renal, doentes com insuficiência hepática e população pediátrica.

#### *Modo de administração*

As informações sobre a administração do candesartan/HCT, com ou sem alimentos, previamente situadas na secção 4.5, foram deslocadas para a secção 4.2.

### **Secção 4.3 Contra-indicações**

- Gravidez e aleitamento

Uma contra-indicação completa na gravidez e durante o aleitamento estava previamente incluída na maior parte dos RCM. No entanto, o relatório do CHMP/PhVWP sobre a utilização de inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI) durante o primeiro trimestre de gravidez (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indica que não se justifica uma contra-indicação durante o primeiro trimestre de gravidez; a utilização de ARAII no primeiro trimestre de gravidez não é recomendada. A utilização de ARAII no segundo e no terceiro trimestres de gravidez está contra-indicada.

- Outras contra-indicações

O CHMP também concordou com a inclusão de uma contra-indicação em doentes com hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes, insuficiência renal e hepática grave e/ou colesterol, hipocalémia e hipercalcemia refractárias e gota.

### **Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Foram harmonizadas as advertências relativas à insuficiência renal, transplantação renal, gravidez, estenose da artéria renal, depleção do volume intravascular, anestesia e cirurgia, insuficiência hepática, estenose da válvula aórtica e mitral, hiperaldosteronismo primário, desequilíbrio dos electrólitos, efeitos metabólicos e endócrinos, fotossensibilidade, gravidez e outros.

### **Secção 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

Esta secção foi actualizada com base nas informações disponíveis nos RCM dos EM. Mais especificamente, no que se refere às interacções com diuréticos poupadores de potássio, ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio sérico, outros medicamentos que induzem *torsades de pointes*, AINE, colesterol ou colestiramina, relaxantes músculo-esqueléticos não-despolarizantes, suplementos de cálcio ou vitamina D, bloqueadores beta e diazóxido, agentes anticolinérgicos, amantadina, medicamentos citotóxicos, ingestão de álcool, barbitúricos, anestésicos, medicamentos antidiabéticos, aminas pressorais, meios de contraste iodados e ciclosporina, entre outros.

A frase sobre as interacções clínicas significativas foi corrigida em conformidade com o anterior processo de harmonização do Atacand. Além disso, a hidroclorotiazida foi omitida, na medida em que o Atacand Plus contém hidroclorotiazida.

### **Secção 4.6 Gravidez e aleitamento**

Com base nas informações fornecidas, o CHMP sancionou o texto harmonizado para os ARAII enquanto advertência padrão elaborada pelo PhVWP do CHMP para todos os ARAII: a utilização de ARAII no primeiro trimestre de gravidez não é recomendada; a utilização de ARAII no segundo e no terceiro trimestres de gravidez está contra-indicada.

## **Secção 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

As informações sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas estavam incluídas em todos os países, com uma redacção ligeiramente diferente num RCM. O CHMP sancionou o texto harmonizado, considerando que a redacção proposta é aceitável e está em conformidade com a de RCM de outros ARA ou anti-hipertensores.

## **Secção 4.8 Efeitos indesejáveis**

As breves informações gerais sobre segurança extraídas de estudos clínicos com doses até 16/12,5 mg, incluindo os números relativos a interrupções, eram as mesmas na maioria dos países. O CHMP sancionou estas informações actualizadas propostas pelo Titular da AIM enquanto texto harmonizado: *"Em estudos clínicos controlados com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida, as reacções adversas foram ligeiras e transitórias. As interrupções do tratamento devido a eventos adversos foram semelhantes com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida (2,3 – 3,3 %) e placebo (2,7 – 4,3 %)".*

Esta secção foi actualizada de acordo com a Norma orientadora relativa ao RCM (2009), incluindo todas as RAM indicadas na maioria dos países, como o texto harmonizado. A tosse foi acrescentada como uma RAM muito rara na secção 4.8 do RCM, em resultado da avaliação do PSUR para candesartan/HCT.

## **Secção 4.9 Sobredosagem**

As manifestações sintomáticas de sobredosagem e as recomendações sobre a sua gestão, caso ocorra, foram incluídas nesta secção.

## **Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Esta secção foi encurtada e harmonizada, tendo em consideração os conhecimentos científicos actuais e em linha com as discussões relativas a outras secções do RCM. Mais especificamente, as actualizações sobre a eficácia clínica em doentes idosos hipertensos, nas quais foram incluídos os resultados de um ensaio em doentes idosos, os efeitos farmacodinâmicos da HCT e a eficácia clínica do candesartan/HCT nos doentes hipertensos foram tidos em conta.

Outras secções do RCM foram harmonizadas em conformidade.

### *Folheto informativo e rotulagem*

As alterações ao RCM foram tidas em consideração, conforme apropriado, nas alterações ao FI e rotulagem.

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adoptou o conjunto harmonizado de IM relativa ao Atacand Plus e nomes associados. Em particular, foram harmonizadas a indicação e a recomendação posológica associada, bem como as secções relativas a contra-indicações e gravidez e aleitamento.

Com base no exposto em cima, o CHMP considera que o perfil de benefício/risco do Atacand Plus é favorável e que a IM harmonizada é adequada.

### ***Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo***

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos resumos das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I).