

BILAG II

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL FREMLAGT AF EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Norvasc og relaterede navne (se bilag I)

Norvasc (amlodipin) er en calciumionantagonist af dihydropyridin-gruppen. Amlodipin reducerer myokardieiskæmi via udvidelse af de vigtigste koronararterier, hvilket forbedrer ilttilførslen til hjertet, og via reduktion af den perifere modstand (efterbelastning), hvilket nedsætter myokardieiltforbruget.

På grund af de divergerende nationale beslutninger truffet af medlemsstaterne vedrørende godkendelsen af førnævnte lægemiddel indgav Pfizer Limited (på vegne af de nationale indehavere af markedsføringstilladelse) meddelelse til EMA om en officiel indbringelse i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at løse spørgsmålet om afvigelser mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere produktresuméerne i EU.

- **Kvalitetsspørgsmål**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen benyttede lejligheden til at harmonisere kvalitetsdossieret for Norvasc og relaterede navne som en del af indbringelsesproceduren.

Det harmoniserede dossier blev fremlagt for det aktive stof (amlodipin besylat) og for lægemidler indeholdende dette stof: Norvasc 5 mg og 10 mg tabletter, Norvasc 5 mg og 10 mg kapsler.

Harmonisering af dossieret for det aktive stof blev opnået ved indføring af et certifikat for anvendelsesegnet med kravene i Den Europæiske Farmakopé (CEP). Det CEP-certificerede amlodipin besylat vil være den eneste kilde til det aktive stof, der vil blive anvendt til fremstilling af tabletter og kapsler.

Information om udvikling, fremstilling og kontrol af tabletter og kapsler er fremlagt på en tilfredsstillende måde. Resultaterne af de udførte test viser en tilfredsstillende konsekvens og ensartethed af vigtige kvalitetsegenskaber ved lægemidlet, hvilket førte til den konklusion, at disse lægemidler har en tilfredsstillende og ensartet virkning.

Både for tabletter og kapsler understøttes holdbarheden af relevante stabilitetsdata. Forholdsreglen vedrørende opbevaring "Må ikke opbevares over 30° C" er inkluderet i produktinformationen for kapslerne. Forholdsreglen vedrørende opbevaring "Må ikke opbevares over 25° C" er inkluderet i produktinformationen for tabletterne.

- **Aspekter vedrørende sikkerhed og virkning**

Afsnit 4.1 - Terapeutiske indikationer

Den primære indikation for angina og hypertension er godkendt i alle EU-medlemsstater. Den specifikke indikation for vasospastisk (Prinzmetal) angina er godkendt i alle EU-medlemsstater undtagen Danmark, Island, Norge og Sverige. Dataene, der understøtter de foreslåede indikationer for hypertension, kronisk stabil angina pectoris og vasospastisk (Prinzmetal) angina blev af CHMP anset for at være acceptable, og følgende ordlyd foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen blev vedtaget:

"Hypertension

Kronisk stabil angina pectoris

Vasospastisk (Prinzmetal) angina"

Afsnit 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

Doseringsinstruktion (inklusive maksimal dosis) er harmoniseret i alle EU-lande. Alle lande anbefaler en startdosis for voksne på 5 mg, som kan øges til maksimalt 10 mg. CHMP var af den opfattelse, at teksten foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen understøttes af de data, der blev fremsendt med den indledende ansøgning.

De fleste lande, men ikke alle, har dosisanbefalinger til brug i kombination med lægemidler mod hypertension. Kun Østrig, Cypern og Grækenland har en erklæring om brug i kombination med lægemidler mod angina. CHMP var enig i, at kombinationsterapi med anvendelse af to, og for nylig sågar tre, lægemidler mod hypertension er almindelig praksis, eftersom det anbefales i retningslinjerne for behandling af hypertension internationalt. Kombinationsterapi med andre lægemidler mod angina blev også anset for at være acceptabelt, og det fremgår på passende vis af dette afsnit af produktresuméet.

Aktuelt har indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke en godkendt doseringsform i EU, som leverer 2,5 mg amlodipin til brug hos pædiatriske patienter. Eftersom det ikke var blevet godkendt eller fremsendt noget sted i EU ved begyndelsen af denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30, at tabletten på 5 mg med delekærv kunne deles, blev dette anset for at falde uden for omfanget af denne procedure.

Indgivelse til ældre og patienter med nedsat nyrefunktion er allerede bragt på linje i langt størstedelen af EU-medlemsstaterne. De fleste lande anbefaler normale voksendoser til ældre uden forbehold. Normale voksendoser anbefales også til ældre patienter, samt til patienter med nedsat nyrefunktion.

Halveringstiden var længere hos patienter med leverinsufficiens end hos raske patienter. Desuden var arealet under kurven (AUC) højere hos patienter med leverinsufficiens end hos raske patienter. Der er ikke blevet fastlagt doseringsanbefalinger, og derfor anså indehaveren af markedsføringstilladelsen det for hensigtsmæssigt at tilråde forsigtighed ved indgivelse af amlodipin til patienter med nedsat leverfunktion.

Afsnit 4.3 - Kontraindikationer

Afsnittet Kontraindikationer er i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen (CSP), som blev accepteret under PSUR-arbejdsdelingsproceduren DK/H/PSUR/0007/001- gennemført den 18. maj 2009. Derfor vedtog CHMP, at afsnit 4.3 kan accepteres med den ordlyd, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP godkendte følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået:

"Amlodipin er kontraindiceret til patienter med:

- *overfølsomhed over for dihydropyridin-derivater, amlodipin eller et eller flere af hjælpestofferne*
- *alvorlig hypotension*
- *chok (inklusive kardiogen chok)*
- *obstruktion af outflow-kanalen fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose af høj grad)*
- *hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt."*

Afsnit 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Erklæringen om brugen af amlodipin til børn i det foreslåede harmoniserede produktresumé er baseret på resultatet af artikel 45 om pædiatrisk procedure, som er inkluderet i afsnit 4.2, hvoraf fremgår doseringsanbefalinger for børn i alderen 6 til 17 år.

CHMP noterede sig, at afsnit 4.4 er i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, som blev accepteret under PSUR-arbejdsdelingsproceduren DK/H/PSUR/0007/001 og fuldført den 18. maj 2009. Imidlertid blev mere detaljerede oplysninger om forsigtighed ved doseringsanbefalinger til patienter med leverinsufficiens på baggrund af den kendsgerning, at der foreligger meget begrænsede data, vedtaget af CHMP og inkluderet i dette afsnit.

Desuden blev der også inkluderet et sikkerhedsudsagn om patienter med hjertheinsufficiens samt en generel erklæring om, at calciumblokkere kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og dødelighed hos patienter med kongestiv hjertheinsufficiens.

Afsnit 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CHMP var af den opfattelse, at den potentielle interaktion af amlodipin med antihypertensive stoffer er tilstrækkeligt dækket i produktresuméet, som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen. CHMP var imidlertid af den opfattelse, at de publicerede data leveret af indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke er tilstrækkelige til at understøtte påstanden om manglende interaktioner med non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, antibiotika og orale hypoglykæmiske lægemidler, eftersom de ikke er uddraget af specielt udformede farmakokinetiske undersøgelser/interaktionsundersøgelser. Derfor var CHMP af den opfattelse, at disse oplysninger burde udelukkes fra afsnit 4.5.

Afsnit 4.6 - Fertilitet, graviditet og amning

Alle lande har godkendt eller gennemfører sikkerhedsprofiltekst 4.6 i arbejdsdelingsproceduren på EU-plan vedtaget i det foreslåede produktresumé.

CHMP anbefalede imidlertid visse ændringer i afsnittene om graviditet og fertilitet. Da der har været en række publikationer vedrørende sædanomalier undersøgelser af mennesker og undersøgelser af dyr, indvilgede indehaveren af markedsføringstilladelsen i at opdatere afsnittet om fertilitet for at angive, at der, selv om de kliniske data er utilstrækkelige vedrørende den potentielle virkning af amlodipin på fertiliteten, er fundet bivirkninger på hanners fertilitet i en rotteundersøgelse.

Der blev også tilføjet en kort erklæring af indehaveren af markedsføringstilladelsen om reproduktionstoksicitet i undersøgelser af dyr under afsnittet graviditet (og krydshenvisninger til afsnit 5.3) som svar på CHMP's anbefaling.

Afsnit 4.7 - Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Alle lande undtagen Tyskland og Østrig har godkendt eller gennemfører den vedtagne sikkerhedsprofiltekst 4.7 i arbejdsdelingsproceduren på EU-plan. De tyske og østrigske produktinformationstekster anbefaler forsigtighed især i begyndelsen af behandlingen, under justering af doseringen, ved skift af behandling og i tilfælde af samtidig alkoholindtagelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen mener dog, at sikkerhedsprofilteksten vedtaget i det foreslåede harmoniserede produktresumé dækker dette afsnit tilstrækkeligt, og understøttes af CHMP.

Afsnit 4.8 - Bivirkninger

CHMP accepterede ordlyden foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen for afsnit 4.8, som er i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, som blev accepteret under PSUR-arbejdsdelingsproceduren DK/H/PSUR/0007/001 den 18. maj 2009. Desuden anbefalede CHMP, at ekstrapyramidalt syndrom (EPS) også inkluderes, eftersom EPS allerede er blevet drøftet i den PSUR-arbejdsdelingsprocedure, som blev afsluttet i maj 2009, og en yderligere vurdering forventes at finde sted under vurderingen af den anden PSUR-arbejdsdelingsprocedure planlagt til maj 2011. Indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterede indførelsen af EPS som anbefalet af CHMP.

Afsnit 4.9 - Overdosering

Alle lande følger den nøjagtige sikkerhedsprofiltekst afsnit 4.9 i arbejdsdelingsproceduren på EU-plan, eller en lignende tekst. CHMP accepterede ordlyden foreslået af indehaveren af

markedsføringstilladelsen for afsnit 4.9, som er i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, som blev accepteret under PSUR-arbejdsdelingsproceduren DK/H/CSP/0007/001 og gennemført den 18. maj 2009.

Afsnit 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber

Informationen om farmakologi og virkemåde er stort set ensartet i EU's medlemsstater.

Med hensyn til effektiviteten af amlodipin til forebyggelse af kliniske bivirkninger hos patienter med koronararteriesygdom (CAD), blev resultaterne af CAMELOT-undersøgelsen (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – sammenligning af amlodipin versus Enalapril til begrænsning af forekomsten af trombose) anset for at være acceptable, og en revideret tabel med data fra enalapril-behandlingsarmen såvel som det fulde sæt af komponenter af det sammensatte udfald som foreslået af CHMP var inkluderet af indehaveren af markedsføringstilladelsen i dette afsnit.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilgede i at slette resuméet baseret på undersøgelsesresultaterne af PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial - undersøgelse med prospektiv randomiseret vurdering af de vaskulære virkninger af Norvasc), eftersom CHMP var af den opfattelse, at denne undersøgelse var blevet overfortolket, og derfor ikke skulle medtages.

Vedrørende brugen af amlodipin til patienter med hjerterinsufficiens beskrives PRAISE-undersøgelserne (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation – Overlevelsesvurdering ved prospektiv randomiseret amlodipin) og PRAISE-2. Disse placebokontrollerede undersøgelser viste, at der ikke var nogen forskel i generel dødelighed mellem amlodipin og placebo. Det lod dog til, at der var en øget forekomst af lungeødem som bivirkning i denne patientpopulation.

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – undersøgelse med antihypertensiv og lipidsænkende behandling til forebyggelse af hjerteanfald), som var en stort, randomiseret undersøgelse, som gav omfattende data om mortalitet og morbiditet, er også beskrevet i dette afsnit. ALLHAT, som sammenlignede de nyere lægemiddelbehandlinger amlodipin eller lisinopril (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandlinger frem for behandling med thiazid-diuretikummet chlorthalidon ved mild til moderat hypertension, viste, at amlodipin havde virkninger, der var sammenlignelige med virkningerne af diuretika (en etableret standard), på kardiovaskulære hændelser blandt alle patientundergrupper.

Den foreslåede harmoniserede tekst vedrørende brug til børn er blevet godkendt i artikel 45 om pædiatrisk procedure NL/W/0002/pdWS/001, som blev gennemført den 21. oktober 2009, og blev anset for at være acceptabel af CHMP.

Afsnit 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber

De grundlæggende tekster vedrørende farmakokinetiske egenskaber inden for nationale produktresuméer for Norvasc i EU understøttes af dataene fremsendt med ansøgningen om markedsføringstilladelse og ligner eller er identiske med teksten i det foreslåede harmoniserede produktresumé.

Dataene fra en åben undersøgelse til at vurdere den sikkerhedsmæssige og farmakokinetiske profil for oral amlodipin til patienter med stabil kronisk leverinsufficiens (n=12) sammenlignet med en gruppe af forsøgspersoner på rekonvalescens uden nedsat leverfunktion (n=8) blev imidlertid anset for at være af dårlig kvalitet, og CHMP var af den opfattelse, at et resumé af denne undersøgelse ikke skulle medtages i dette afsnit af produktresuméet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilgede i at udelade resuméet af denne undersøgelse, og erklærede kun, at der er meget få kliniske data til rådighed, og at patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket fører til længere halveringstid og stigning i AUC.

Amlodipins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Den foreslåede harmoniserede produktresumétekst 5.2 vedrørende brug til børn er den godkendte tekst fra artikel 45 om pædiatrisk procedure. Teksten vedrørende brug til ældre er også den samme i de nationale produktresuméer i EU, i henhold til sikkerhedsprofilen.

Afsnit 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata

DCHMP anså den foreslåede harmoniserede ordlyd af produktresuméets afsnit 5.3, som omfattede korte resuméer af reproduktionstoksicitet, carcinogenese og mutagenese, for at være acceptabel.

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 foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse

har CHMP anbefalet ændring af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Norvasc og relaterede navne (se bilag I).