

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER
EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DIE ÄNDERUNG DER
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG
UND GEBRAUCHSINFORMATION**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Norvasc und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Norvasc (Amlodipin) ist ein Calciumantagonist der Dihydropyridin-Gruppe. Amlodipin reduziert die Myokardischämie durch Erweiterung der Hauptkoronararterien, wodurch sich die Sauerversorgung des Herzens verbessert, und durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes (Afterload), wodurch sich der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels verringert.

Aufgrund der abweichenden nationalen Entscheidungen von Mitgliedstaaten über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des oben genannten Arzneimittels beantragte Pfizer Limited (im Namen der nationalen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) bei der EMA ein offizielles Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG, um die Abweichungen zwischen den national genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für das oben genannte Arzneimittel zu beseitigen und so dessen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels EU-weit zu harmonisieren.

• Qualitätsfragen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ergriff die Gelegenheit, um das Qualitätsdossier für Norvasc und zugehörige Bezeichnungen im Rahmen des Befassungsverfahrens zu harmonisieren.

Das harmonisierte Dossier wurde für den Wirkstoff (Amlodipinbesylat) und für Arzneimittel vorgelegt, die diesen Wirkstoff enthalten: Norvasc 5 mg und 10 mg Tabletten, Norvasc 5 mg und 10 mg Kapseln.

Die Harmonisierung des Dossiers für den Wirkstoff wurde durch Einführung einer Bescheinigung der Eignung für die Prüfung des Wirkstoffes durch eine Monographie des Europäischen Arzneibuchs (Certificate of Suitability to the Monograph of the European Pharmacopoeia, CEP) erreicht. Die CEP bescheinigt, dass Amlodipinbesylat die einzige Quelle des Wirkstoffes ist, die für die Herstellung von Tabletten und Kapseln verwendet wird.

Informationen über die Entwicklung, Herstellung und Kontrolle von Tabletten und Kapseln wurden in befriedigender Weise vorgelegt. Die Ergebnisse durchgeführter Prüfungen weisen auf eine befriedigende Gleichmäßigkeit und Gleichförmigkeit wichtiger Qualitätsmerkmale des Arzneimittels hin, und diese führen wiederum zu der Schlussfolgerung, dass diese Arzneimittel eine zufriedenstellende und gleichförmige Leistung haben sollten.

Sowohl für Tabletten als auch für Kapseln wird die Dauer der Haltbarkeit durch geeignete Stabilitätsdaten belegt. Die Produktinformation für Kapseln enthält den Aufbewahrungshinweis „Nicht über 30°C lagern“. Die Produktinformation für Tabletten enthält den Aufbewahrungshinweis „Nicht über 25°C lagern“.

• Wirksamkeits- und Sicherheitsfragen

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Die Hauptindikation Angina pectoris und Hypertonie ist in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen. Die spezifische Indikation für vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina) ist in allen EU-Mitgliedstaaten außer Dänemark, Island, Norwegen und Schweden zugelassen. Die Daten zur Unterstützung der vorgeschlagenen Indikationen Hypertonie, chronisch stabile Angina pectoris und vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina) wurden vom CHMP als akzeptabel betrachtet,

und dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen folgenden Wortlaut wurde zugestimmt:

„Hypertonie;

chronisch stabile Angina pectoris;

vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina)“

Abschnitt 4.2 - Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierungsanweisungen (einschließlich der Höchstdosis) sind in allen EU-Ländern harmonisiert. Alle Länder empfehlen für Erwachsene eine Anfangsdosis von 5 mg, die bis auf eine Höchstdosis von 10 mg erhöht werden kann. Der CHMP war der Ansicht, dass der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Text durch die mit dem Erstantrag eingereichten Daten gestützt wird.

Die meisten Länder, jedoch nicht alle, haben Dosierungsempfehlungen für die Anwendung in Kombination mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Nur Österreich, Zypern und Griechenland haben einen Hinweis zur Anwendung in Kombination mit antianginösen Arzneimitteln. Der CHMP war sich einig, dass die Kombinationstherapie mit zwei und seit kurzem sogar drei blutdrucksenkenden Arzneimitteln gängige Praxis ist, da sie von internationalen Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie empfohlen wird. Die Kombinationstherapie mit anderen antianginösen Arzneimitteln wurde ebenfalls als akzeptabel betrachtet und wird angemessen in diesem Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berücksichtigt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in der EU zurzeit keine zugelassene Darreichungsform zur Verabreichung von 2,5 mg Amlodipin für die Anwendung bei Kindern. Da die Brechbarkeit der 5-mg-Tablette mit Bruchkerbe zu Beginn dieses Befassungsverfahrens nach Artikel 30 noch nirgendwo in der EU im Rahmen eines Zulassungsverfahrens bestätigt wurde, wurde davon ausgegangen, dass sie außerhalb des Geltungsbereichs dieses Verfahrens liegt.

Die Verabreichung an ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist in der überwiegenden Mehrzahl der EU-Mitgliedstaaten bereits angeglichen. Die meisten Länder empfehlen bei Älteren normale Erwachsenendosen ohne Einschränkung. Normale Erwachsenendosen werden auch für Patienten mit Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Die Halbwertszeit war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung länger als bei gesunden Patienten. Auch die Fläche unter der Kurve (AUC) war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung höher als bei gesunden Patienten. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen festgelegt, weshalb der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen es für angebracht hielt, Vorsicht zu empfehlen, wenn Amlodipin an Patienten mit Leberfunktionsstörung verabreicht wird.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Der Abschnitt „Gegenanzeigen“ stimmt mit dem Core Safety Profile (CSP) überein, das im PSUR Worksharing-Verfahren DK/H/PSUR/0007/001 – abgeschlossen am 18. Mai 2009 – akzeptiert wurde. Deshalb stimmte der CHMP zu, dass Abschnitt 4.3 mit dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut akzeptiert werden kann.

Der CHMP stimmte dem folgenden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut zu:

„Amlodipin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- *Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridin-Abkömmlinge, Amlodipin oder einen der sonstigen Bestandteile;*

- *schwerer Hypotonie;*
- *Schock (einschließlich kardiogenem Schock);*
- *Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose);*
- *hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.“*

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Angaben zur Anwendung von Amlodipin bei Kindern in Abschnitt 4.2 der vorgeschlagenen harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in dem Dosierungsempfehlungen für Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren gegeben werden, beruhen auf dem Ergebnis des pädiatrischen Verfahrens gemäß Artikel 45.

Der CHMP stellte fest, dass Abschnitt 4.4 mit dem CSP übereinstimmt, das in dem am 18. Mai abgeschlossenen PSUR Worksharing-Verfahren DK/H/PSUR/0007/001 akzeptiert wurde. Da nur sehr begrenzte Daten verfügbar sind, wurden jedoch genauere Angaben zur Dosierung und eine Mahnung zur Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vom CHMP vereinbart und in diesen Abschnitt aufgenommen.

Zusätzlich wurde ein Warnhinweis für Patienten mit Herzinsuffizienz sowie ein allgemeiner Hinweis, dass Calciumkanalblocker das Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz erhöhen können, in diesen Abschnitt aufgenommen.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der CHMP war der Ansicht, dass die potenzielle Wechselwirkung von Amlodipin mit Antihypertensiva in der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angemessen behandelt wird. Nach Auffassung des CHMP reichen jedoch die veröffentlichten Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, nicht aus, um die Behauptung zu belegen, dass keine Wechselwirkungen mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Antibiotika und oralen Antidiabetika auftreten, da die Daten nicht aus speziell konzipierten pharmakokinetischen Studien/Wechselwirkungsstudien stammen. Deshalb war der CHMP der Ansicht, dass diese Informationen aus Abschnitt 4.5 gestrichen werden sollten.

Abschnitt 4.6 - Schwangerschaft und Stillzeit

Alle Länder haben den im EU Workshare CSP für den Abschnitt 4.6 angenommenen Text in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genehmigt oder setzen ihn um.

Der CHMP empfahl jedoch einige Änderungen in den Abschnitten über Schwangerschaft und Fertilität. Da in einer Reihe von veröffentlichten tierexperimentellen Studien und Studien an Menschen über Spermienanomalien berichtet wurde, war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen damit einverstanden, den Abschnitt über Fertilität mit der Feststellung zu aktualisieren, dass in einer Studie an Ratten schädliche Wirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere beobachtet wurden, obwohl die klinischen Daten in Bezug auf die potenzielle Wirkung von Amlodipin auf die Fertilität nicht ausreichend sind.

Auf Empfehlung des CHMP nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch einen kurzen Hinweis auf die Reproduktionstoxizität in Tierstudien (und Verweise auf Abschnitt 5.3) in den Abschnitt „Schwangerschaft“ auf.

Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alle Länder außer Deutschland und Österreich haben den im EU Workshare CSP für den Abschnitt 4.7 angenommenen Text genehmigt oder setzen ihn um. Der Text in der deutschen und österreichischen Produktinformation empfiehlt Vorsicht besonders zu Beginn der Behandlung, während der Dosisanpassung, der Umstellung der Therapie und im Falle von gleichzeitigem Alkoholkonsum. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist jedoch der Auffassung,

dass der CSP-Text in der vorgeschlagenen harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels diesen Punkt angemessen behandelt, und der CHMP stimmt dem zu.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Der CHMP akzeptierte den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut für Abschnitt 4.8, der mit dem im PSUR Worksharing-Verfahren DK/H/PSUR/0007/001 am 18. Mai 2009 angenommenen Core Safety Profile übereinstimmt. Außerdem empfahl der CHMP auch die Aufnahme des extrapyramidalen Syndroms (EPS), da das EPS bereits im PSUR WS-Verfahren im Mai 2009 diskutiert worden war, und eine weitere Überprüfung voraussichtlich im für Mai 2011 geplanten zweiten PSUR WS vorgenommen werden soll. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen akzeptierte die vom CHMP empfohlene Aufnahme des EPS in den Abschnitt 4.8.

Abschnitt 4.9 - Überdosierung

Alle Länder folgen exakt dem EU Workshare CSP-Text für den Abschnitt 4.9 oder verwenden einen ähnlichen Text. Der CHMP akzeptierte den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut für den Abschnitt 4.9, der mit dem CSP übereinstimmt, das bei dem am 18. Mai 2009 abgeschlossenen PSUR Worksharing-Verfahren DK/H/PSUR/0007/001 angenommen wurde.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Informationen zur Pharmakologie und Wirkungsweise stimmen in allen EU-Mitgliedstaaten weitgehend überein.

In Bezug auf die Wirksamkeit von Amlodipin in der Prävention von klinischen Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) wurden die Ergebnisse der CAMELOT-Studie (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) als akzeptabel betrachtet, und eine geänderte Tabelle mit Daten aus dem Enalapril-Behandlungsarm sowie die vom CHMP vorgeschlagenen vollständigen Komponenten des kombinierten Endpunktes wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in diesen Abschnitt aufgenommen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war damit einverstanden, die Zusammenfassung auf der Grundlage der Ergebnisse der PREVENT-Studie (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) zu streichen, da diese Studie nach Ansicht des CHMP überinterpretiert wurde und deshalb nicht berücksichtigt werden sollte.

In Bezug auf die Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz werden die Studien PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) und PRAISE-2 beschrieben. Diese placebokontrollierten Studien zeigten, dass kein Unterschied zwischen Amlodipin und Placebo in der Gesamtmortalität bestand. Die Inzidenz von Lungenödemen als unerwünschtes Ereignis schien jedoch in dieser Patientenpopulation erhöht zu sein.

In diesem Abschnitt wird auch die Studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) beschrieben. Hierbei handelte es sich um eine große randomisierte kontrollierte Studie, die umfassende Mortalitäts- und Morbiditätsdaten lieferte. In der ALLHAT-Studie wurden die neueren Arzneimitteltherapien Amlodipin oder Lisinopril (ACE-Hemmer) als Erstlinientherapien mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie verglichen. Die Studie zeigte, dass Amlodipin in allen Untergruppen von Patienten ähnliche Wirkungen wie Diuretika (eine etablierte Standardtherapie) auf die kardiovaskulären Ereignisse hatte.

Der vorgeschlagene harmonisierte Text zur Anwendung bei Kindern wurde in dem am 21. Oktober abgeschlossenen pädiatrischen Verfahren gemäß Artikel 45 NL/W/0002/pdWS/001 vereinbart und vom CHMP für akzeptabel befunden.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Die grundlegenden Texte über die pharmakokinetischen Eigenschaften in den nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Norvasc in der EU werden von den mit dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten gestützt und sind mit dem Text in der vorgeschlagenen harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vergleichbar oder identisch.

Die Daten einer offenen Studie zur Untersuchung der Sicherheit und des pharmakokinetischen Profils von oralem Amlodipin bei Patienten mit stabiler chronischer Leberinsuffizienz (n = 12) verglichen mit einer Gruppe von Rekonvaleszenten ohne Leberfunktionseinschränkung (n = 8) waren dem CHMP zufolge von schlechter Qualität, weshalb nach Ansicht des Ausschusses keine Zusammenfassung dieser Studie in diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte dem Ausschluss der Zusammenfassung dieser Studie zu und begnügte sich mit dem Hinweis darauf, dass sehr begrenzte klinische Daten verfügbar sind und Patienten mit Leberfunktionsstörung eine verminderte Clearance von Amlodipin haben, die zu einer längeren Halbwertszeit und einem Anstieg der AUC führt.

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Der vorgeschlagene harmonisierte Text des Abschnittes 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Bezug auf die Anwendung bei Kindern ist der im pädiatrischen Verfahren gemäß Artikel 45 vereinbarte Text. Der Text zur Anwendung bei älteren Patienten entspricht ebenfalls in allen nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in der EU in ähnlicher Weise dem CSP.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Der vorgeschlagene harmonisierte Wortlaut für Abschnitt 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der kurze Zusammenfassungen zur Reproduktionstoxizität, Karzinogenese und Mutagenese enthält, wurde vom CHMP als akzeptabel betrachtet.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Gebrauchsinformation

In Erwägung der nachstehenden Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Gebrauchsinformation.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Gebrauchsinformation wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss bewertet.

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Norvasc und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Gebrauchsinformation sind in Anhang III enthalten.