

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO
PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Norvasc y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

Norvasc (amlodipino) es un antagonista del calcio que pertenece al grupo de las dihidropiridinas. El amlodipino reduce la isquemia miocárdica dilatando las arterias coronarias principales, mejorando el aporte de oxígeno al corazón y reduciendo las resistencias periféricas (la poscarga), con lo que disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio.

A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización del producto mencionado, Pfizer Limited (en nombre de los titulares de las autorizaciones de comercialización de cada país) notificó a la EMA un procedimiento de arbitraje oficial, de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, con el fin de resolver las divergencias entre los RCP del citado producto autorizados en cada país y armonizar así los RCP en toda la UE.

- **Cuestiones relativas a la calidad**

El TAC aprovechó la oportunidad para armonizar el expediente de calidad de Norvasc y denominaciones asociadas como parte del procedimiento de arbitraje.

Se facilitó el expediente armonizado del principio activo (besilato de amlodipino) y de los productos que lo contienen: Norvasc 5 mg y 10 mg comprimidos, y Norvasc 5 mg y 10 mg cápsulas.

La armonización del expediente del principio activo se logró mediante la introducción de un Certificado de idoneidad con los requisitos de la Farmacopea Europea (CEP). El CEP certifica que el besilato de amlodipino será el origen único del principio activo que se empleará para fabricar los comprimidos y las cápsulas.

La información sobre el desarrollo, la fabricación y el control de los comprimidos y las cápsulas se ha presentado de forma satisfactoria. Los resultados de las pruebas realizadas indican que la coherencia y la uniformidad de las características importantes de la calidad del producto son satisfactorias, lo que a su vez permite concluir que el comportamiento de estos productos debería ser satisfactorio y uniforme.

El período de validez de los comprimidos y las cápsulas está avalado por datos de estabilidad pertinentes. La información sobre el producto en cápsulas incluye la advertencia «No conservar a temperatura superior a 30 °C». La información sobre el producto en comprimidos contiene la advertencia «No conservar a temperatura superior a 25 °C».

- **Cuestiones relativas a la eficacia y la seguridad**

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

La indicación principal, angina e hipertensión, está aprobada en todos los Estados miembros de la UE. La indicación específica en la angina vasoespástica (de Prinzmetal) está aprobada en todos los Estados miembros de la UE excepto Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia. El CHMP consideró que los datos que respaldan las indicaciones propuestas —hipertensión, angina de pecho crónica estable y angina vasoespástica (de Prinzmetal)— eran aceptables y se aprobó el texto siguiente propuesto por el TAC:

«Hipertensión

Angina de pecho crónica estable

Angina vasoespástica (de Prinzmetal)»

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

Las instrucciones de administración (incluida la dosis máxima) están armonizadas en todos los países de la UE. En todos los países se recomienda una dosis inicial de 5 mg en los adultos, que puede incrementarse hasta un máximo de 10 mg. El CHMP estimó que el texto propuesto por el TAC está avalado por los datos presentados con la solicitud inicial.

La mayoría de los países, pero no todos, incluyen recomendaciones posológicas para el uso del producto en combinación con medicamentos antihipertensivos. Solo Austria, Chipre y Grecia incluyen una recomendación sobre su uso en combinación con fármacos antianginosos. El CHMP reconoció que el tratamiento combinado con dos y, recientemente, incluso tres antihipertensivos es práctica habitual, pues lo recomiendan las directrices terapéuticas de la hipertensión a escala internacional. El tratamiento combinado con otros medicamentos antianginosos también se consideró aceptable y aparece suficientemente reflejado en esta sección del RCP.

El TAC no dispone actualmente de ninguna forma farmacéutica aprobada en la UE que proporcione 2,5 mg de amlodipino para uso en la población pediátrica. Como la fragilidad del comprimido de 5 mg ranurado no se había aprobado ni presentado en ningún lugar de la UE cuando se inició este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30, se consideró que quedaba fuera del ámbito de este procedimiento.

La administración a pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal ya está armonizada en la inmensa mayoría de los Estados miembros de la UE. La mayoría de los países recomiendan usar las dosis normales para adultos en los ancianos sin otra salvedad. También se recomiendan las dosis normales para adultos en los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal.

La semivida es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática que en las personas sanas, al igual que el área bajo la curva (AUC). No se han establecido recomendaciones posológicas, por lo que el TAC consideró oportuno recomendar precaución cuando se administre amlodipino a pacientes con insuficiencia hepática.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

La sección de contraindicaciones refleja el Perfil de seguridad básico (CSP) que se aceptó durante el procedimiento compartido del Informe periódico de seguridad actualizado (PSUR) DK/H/PSUR/0007/001, finalizado el 18 de mayo de 2009. Por consiguiente, el CHMP admitió que la sección 4.3 podía aceptarse con la redacción propuesta por el TAC.

El CHMP aceptó el siguiente texto propuesto por el TAC:

«El amlodipino está contraindicado en los pacientes con:

- *hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina, al amlodipino o a alguno de los excipientes.*
- *hipotensión grave.*
- *shock (incluido el shock cardiógeno).*
- *obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de grado alto).*
- *insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio.»*

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

El texto sobre el uso de amlodipino en los niños recogido en el RCP armonizado que se propone se basa en el resultado del Procedimiento pediátrico efectuado de conformidad con el artículo 45, que se

incluye en la sección 4.2, en el que se hacen recomendaciones posológicas para los niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad.

El CHMP observó que la sección 4.4 coincide con el CSP que se aceptó durante el procedimiento compartido del PSUR DK/H/PSUR/0007/001, finalizado el 18 de mayo de 2009. Sin embargo, el CHMP aprobó la inclusión en esta sección de información posológica más detallada, recomendando precaución en los casos de insuficiencia hepática debido a que se conocen muy pocos datos al respecto.

Asimismo, se incluyó también una advertencia de precaución referente a los pacientes con insuficiencia cardíaca, así como una advertencia general indicando que los antagonistas del calcio pueden elevar el riesgo de episodios cardiovasculares y de muerte de origen cardiovascular en el futuro en las personas con insuficiencia cardíaca congestiva.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El CHMP consideró que la posible interacción del amlodipino con los antihipertensivos está debidamente explicada en el RCP propuesto por el TAC. Sin embargo, el CHMP opinó que los datos publicados aportados por el TAC no bastan para respaldar la presunta falta de interacciones con los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y los antidiabéticos orales, pues no han sido extraídos de estudios farmacocinéticos o de interacciones diseñados específicamente a tal efecto. Por tanto, el CHMP consideró que esta información debía excluirse de la sección 4.5.

Sección 4.6 - Embarazo y lactancia

Todos los países han aprobado o están aplicando el texto de la sección 4.6 del CSP compartido de la UE adoptado en el RCP propuesto.

Sin embargo, el CHMP recomendó hacer algunas modificaciones en las secciones sobre embarazo y fertilidad. A raíz de una serie de publicaciones que referían anomalías del esperma en estudios con animales y seres humanos, el TAC aceptó actualizar la sección sobre fertilidad, añadiendo que aunque los datos clínicos relativos a los posibles efectos del amlodipino sobre la fertilidad son insuficientes, se han detectado efectos adversos sobre la fertilidad masculina en un estudio de ratas.

En respuesta a la recomendación del CHMP, el TAC añadió también en la sección sobre embarazo una breve advertencia sobre la toxicidad para la reproducción observada en los estudios en animales (y una referencia cruzada a la sección 5.3).

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Todos los países, excepto Alemania y Austria, han aprobado o están aplicando el texto adoptado de la sección 4.7 del CSP compartido de la UE. El texto incluido en la información sobre el producto de Alemania y Austria recomienda precaución especialmente al principio del tratamiento, durante el ajuste de la dosis y los cambios de tratamiento, y en caso de consumo simultáneo de alcohol. Sin embargo, el TAC cree que el texto del CSP adoptado en el RCP armonizado que se propone explica suficientemente este punto y cuenta con el apoyo del CHMP.

Sección 4.8 - Reacciones adversas

El CHMP aceptó el texto propuesto por el TAC para la sección 4.8, que coincide con el Perfil de seguridad básico que se adoptó durante el procedimiento compartido del PSUR DK/H/PSUR/0007/001 el 18 de mayo de 2009. Además, el CHMP recomendó que se incluyera también el síndrome extrapiramidal (SEP), ya que el SEP ya se había debatido en el procedimiento compartido del PSUR que finalizó en mayo de 2009 y se espera una nueva revisión durante la segunda evaluación compartida del PSUR prevista para mayo de 2011. El TAC aceptó la inclusión del SEP que recomendaba el CHMP.

Sección 4.9 - Sobredosis

Todos los países siguen el texto exacto de la sección 4.9 del CSP compartido de la UE u otro similar. El CHMP aceptó la redacción propuesta por el TAC para la sección 4.9, que coincide con el CSP que

se aceptó durante el procedimiento compartido del PSUR DK/H/PSUR/0007/001, finalizado el 18 de mayo de 2009.

Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas

La información sobre la farmacología y el mecanismo de acción coincide a grandes rasgos en todos los Estados miembros de la UE.

Respecto a la eficacia del amlodipino para la prevención de episodios clínicos en los pacientes con enfermedad coronaria (EC), los resultados del estudio CAMELOT (*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*, Comparación de amlodipino y enalapril para limitar los casos de trombosis) se consideraron aceptables y el TAC incluyó en esta sección, a sugerencia del CHMP, una tabla revisada con los datos del grupo tratado con enalapril, así como todos los componentes del criterio de valoración compuesto.

El TAC aceptó suprimir el resumen basado en los resultados del estudio PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*, Evaluación prospectiva y aleatorizada de los efectos vasculares de Norvasc), ya que el CHMP consideraba que dicho estudio se había sobreinterpretado y, en consecuencia, no debía incluirse.

En cuanto al uso del amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca, se describen los estudios PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*, Evaluación aleatorizada y prospectiva de la supervivencia con amlodipino) y PRAISE-2. Estos estudios controlados con placebo mostraron que no había diferencias en la mortalidad global entre el amlodipino y el placebo. Sin embargo, la incidencia de edemas pulmonares como acontecimiento adverso aparentemente era mayor en esta población de pacientes.

En esta sección también se describe el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, Ensayo sobre el tratamiento antihipertensivo e hipolipediante para la prevención de los infartos), que fue un gran ensayo aleatorizado y controlado que proporcionó numerosos datos sobre mortalidad y morbilidad. El estudio ALLHAT, que comparó los fármacos más novedosos amlodipino o lisinopril (IECA) como tratamientos de primera línea con el diurético tiazídico clortalidona en casos de hipertensión leve o moderada, demostró que el amlodipino tenía efectos semejantes a los de los diuréticos (referencia aceptada) sobre los episodios cardiovasculares en todos los subgrupos de pacientes.

El texto armonizado propuesto sobre el uso en niños se ha acordado en el procedimiento pediátrico NL/W/0002/pdWS/001, realizado de conformidad con el artículo 45, que finalizó el 21 de octubre de 2009, y fue considerado aceptable por el CHMP.

Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas

Los textos básicos sobre las propiedades farmacocinéticas que se incluyen en los RCP de Norvasc de cada país de la UE están avalados por los datos presentados con la solicitud de la autorización de comercialización y son similares o idénticos al texto del RCP armonizado propuesto.

Sin embargo, los datos aportados por un estudio abierto para valorar la seguridad y el perfil farmacocinético del amlodipino oral en pacientes con insuficiencia hepática crónica estable (n=12) en comparación con un grupo de sujetos convalcientes sin insuficiencia hepática (n=8) se consideraron de mala calidad, por lo que el CHMP dictaminó que no debía incluirse un resumen de este estudio en esta sección del RCP. El TAC estuvo de acuerdo en excluir el resumen de este estudio, alegando únicamente que apenas hay datos clínicos disponibles y que los pacientes con insuficiencia hepática presentan un aclaramiento de amlodipino reducido, lo que prolonga la semivida y aumenta el AUC del medicamento.

La farmacocinética del amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El texto de la sección 5.2 del RCP armonizado que se propone, referente al uso en los niños, es el texto acordado del procedimiento pediátrico conforme al artículo 45. El texto relativo al uso en los ancianos también es parecido en los RCP del amlodipino en todos los países de la UE, y se ajusta al CSP.

Sección 5.3 - Datos preclínicos sobre seguridad

El CHMP consideró aceptable el texto de la sección 5.3 del RCP armonizado propuesto, que incluía breves advertencias sobre toxicología para la reproducción, carcinogénesis y mutagénesis.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que

- el objetivo del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CHMP recomienda la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Norvasc y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).