

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE,
PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Norvasc et noms associés (voir Annexe I)

Norvasc (amlodipine) est un antagoniste de l'ion calcium du groupe des dihydropyridines. L'amlodipine réduit l'ischémie myocardique en dilatant les artères coronaires principales, améliorant ainsi l'apport d'oxygène au cœur, et en réduisant la résistance périphérique («*afterload*»), ce qui diminue la consommation myocardique d'oxygène.

En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné, Pfizer Limited (agissant au nom des titulaires des autorisations nationales de mise sur le marché) a notifié à l'EMA une saisine officielle au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les RCP autorisés au niveau national pour le produit susmentionné et d'harmoniser ainsi ses RCP dans l'ensemble de l'UE.

- **Aspects de qualité**

Le titulaire de l'AMM a profité de l'occasion pour harmoniser le dossier Qualité de Norvasc et noms associés, dans le cadre de la procédure de saisine.

Le dossier harmonisé a été présenté pour le principe actif (bésylate d'amlodipine) et pour des produits contenant cette substance: Norvasc 5 mg et 10 mg comprimés, Norvasc 5 mg et 10 mg gélules.

L'harmonisation du dossier pour le principe actif a été effectuée par introduction d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP). Le CEP certifie que le bésylate d'amlodipine sera la seule source de principe actif, qui sera utilisée pour la fabrication des comprimés et des gélules.

Des informations sur le développement, la fabrication et le contrôle des comprimés et des gélules ont été présentées de façon satisfaisante. Les résultats des tests réalisés indiquent une constance et une uniformité satisfaisantes pour d'importantes caractéristiques de qualité du produit, ce qui a mené à la conclusion selon laquelle ces produits doivent présenter des performances satisfaisantes et uniformes.

Pour les comprimés tout comme pour les gélules, la durée de conservation est étayée par des données de stabilité pertinentes. La précaution particulière de conservation «À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C» est incluse dans les informations sur le produit pour les gélules. La précaution particulière de conservation «À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C» est incluse dans les informations sur le produit pour les comprimés.

- **Aspects d'efficacité et de sécurité**

Rubrique 4.1 – Indication thérapeutiques

L'indication principale d'angine de poitrine et d'hypertension est approuvée dans tous les États membres de l'UE. L'indication particulière d'angor vasospastique (de Prinzmetal) est approuvée dans tous les États membres de l'UE sauf au Danemark, en Islande, en Norvège et en Suède. Les données étayant les indications proposées d'hypertension, d'angine de poitrine chronique stable et d'angor vasospastique (de Prinzmetal) ont été considérées par le CHMP comme étant acceptables et la formulation suivante proposée par le titulaire de l'AMM a été acceptée:

«Hypertension

Angine de poitrine chronique stable

Angor vasospastique (angor de Prinzmetal)»

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Les instructions pour la posologie (notamment pour la dose maximale) sont harmonisées dans tous les pays de l'UE, qui recommandent tous une dose de départ chez l'adulte de 5 mg, pouvant être portée à une dose maximale de 10 mg. Le CHMP était d'avis que le texte proposé par le titulaire de l'AMM est justifié par les données présentées lors de la demande initiale.

La plupart des pays, mais pas tous, ont inclus des recommandations de posologie pour une utilisation en association avec des médicaments antihypertenseurs. L'Autriche, Chypre et la Grèce sont les seuls pays à avoir une mention d'utilisation en association avec des médicaments anti-angineux. Le CHMP a convenu que la thérapie d'association utilisant deux et même, récemment, trois médicaments antihypertenseurs est une pratique courante, car elle est recommandée dans les lignes directrices de traitement de l'hypertension au niveau international. Le traitement d'association avec d'autres médicaments anti-angineux a également été considéré comme étant acceptable, ce que cette rubrique du RCP reprend de façon appropriée.

Actuellement, le titulaire de l'AMM n'a pas de forme de dosage approuvée dans l'UE apportant 2,5 mg d'amlodipine pour une utilisation au sein de la population pédiatrique. Comme la sécabilité du comprimé titrant 5mg n'a pas été approuvée ou n'a été soumise nulle part dans l'UE au début de la présente procédure de saisine formée au titre de l'article 30, elle a été considérée comme ne relevant pas du champ d'application de la présente procédure.

L'administration chez les personnes âgées et les patients insuffisants rénaux est déjà harmonisée dans la grande majorité des États membres de l'UE. La plupart des pays recommandent des doses normales pour adultes chez les personnes âgées sans restriction. Des doses normales pour adultes sont également recommandées pour les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale.

La demi-vie était plus longue chez les patients insuffisants hépatiques que chez les patients sains. De plus, l'aire sous la courbe (ASC) était plus étendue chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique que chez les patients sains. Il n'a pas été établi de recommandations de posologie et le titulaire de l'AMM a donc considéré qu'il est approprié de recommander la prudence lors de l'administration de l'amlodipine à des patients insuffisants hépatiques.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Les rubriques «Contre-indications» sont en accord avec le profil de sécurité principal (CSP, *Core Safety Profile*) accepté au cours de la procédure DK/H/PSUR/0007/001 de partage des tâches relatives aux rapports périodiques de sécurité (PSUR), qui s'est achevée le 18 mai 2009. Par conséquent, le CHMP a convenu que la rubrique 4.3 peut être acceptée avec la formulation proposée par le titulaire de l'AMM.

Le CHMP a accepté la formulation suivante, proposée par le titulaire de l'AMM:

«L'amlodipine est contre-indiquée chez les patients présentant:

- *une hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine, à l'amlodipine ou à l'un des autres composants;*
- *une hypotension sévère;*
- *un état de choc (y compris le choc cardiogénique);*
- *une obstruction de la voie d'éjection ventriculaire gauche (par exemple, une sténose aortique de grade élevé);*
- *un arrêt cardiaque avec instabilité hémodynamique après un infarctus myocardique aigu.»*

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La mention relative à l'utilisation de l'amlodipine chez les enfants dans la proposition de RCP harmonisé est fondée sur le résultat d'une procédure pédiatrique menée au titre de l'article 45, qui est incluse dans la rubrique 4.2, dans laquelle figurent des recommandations de posologie pour les enfants âgés de 6 à 17 ans.

Le CHMP a noté que la rubrique 4.4 est conforme au CSP accepté au cours de la procédure DK/H/PSUR/0007/001 de partage des tâches relatives aux PSUR, qui s'est achevée le 18 mai 2009. Cependant, des informations plus détaillées relatives à la prudence recommandée pour la posologie chez les patients insuffisants hépatiques, fondées sur le fait que des données très limitées sont disponibles, ont été acceptées par le CHMP et incluses dans cette rubrique.

De plus, il a été également inclus une recommandation de prudence pour les patients présentant un arrêt cardiaque, ainsi qu'une mention générale indiquant que les bloqueurs des canaux calciques peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité futurs chez les patients présentant un arrêt cardiaque congestif.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le CHMP était d'avis que les interactions potentielles de l'amlodipine avec des agents antihypertenseurs sont correctement couvertes dans le RCP proposé par le titulaire de l'AMM. Toutefois, le CHMP a estimé que les données publiées présentées par le titulaire de l'AMM ne sont pas suffisantes pour étayer la revendication d'absence d'interactions avec les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les médicaments hypoglycémisants oraux, dans la mesure où elles ne sont pas extraites d'études spécialement conçues pour l'investigation des propriétés pharmacocinétiques et des interactions. Le CHMP a donc estimé que ces informations doivent être exclues de la rubrique 4.5.

Rubrique 4.6 - Fécondité, grossesse et allaitement

Tous les pays ont approuvé ou appliquent pour la rubrique 4.6 le texte du CSP de la procédure de partage des tâches dans l'UE, adopté dans le RCP proposé.

Cependant, le CHMP a recommandé certaines modifications pour les rubriques relatives à la grossesse et à la fécondité. Compte tenu d'un certain nombre de publications relatives à des anomalies du sperme dans les études menées chez l'homme et les animaux, le titulaire de l'AMM a accepté d'actualiser la rubrique relative à la fécondité, en indiquant que, bien que les données cliniques soient insuffisantes en ce qui concerne l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité, des effets indésirables sur la fécondité mâle ont été observés dans une étude menée chez le rat.

Une mention succincte sur la toxicité pour la reproduction dans les études animales a également été ajoutée par le titulaire de l'AMM, sous la rubrique grossesse (et des références croisées dans la rubrique 5.3), en réponse à la recommandation du CHMP.

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

Tous les pays à l'exception de l'Allemagne et de l'Autriche ont approuvé ou appliquent pour la rubrique 4.7 le texte du CSP de la procédure de partage des tâches dans l'UE. Le texte inclus dans les informations sur le produit en Allemagne et en Autriche recommande la prudence, notamment au début du traitement, pendant l'ajustement de la posologie, le changement de traitement et en cas de consommation concomitante d'alcool. Cependant, le titulaire de l'AMM pense que le texte du CSP adopté dans le RCP harmonisé proposé couvre ce point de façon approprié et est approuvé par le CHMP.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le CHMP a accepté la formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour la rubrique 4.8, qui est conforme au CSP accepté au cours de la procédure DK/H/PSUR/0007/001 de partage des tâches relatives aux PSUR, le 18 mai 2009. Le CHMP a par ailleurs recommandé que le syndrome extrapyramidal (SE) soit également inclus, car le SE a déjà été examiné dans la procédure de partage

des tâches relatives aux PSUR, qui s'est achevée en mai 2009, et un nouvel examen est attendu au cours de l'évaluation de la seconde procédure de partage des tâches relatives aux PSUR, prévue pour mai 2011. Le titulaire de l'AMM a accepté l'inclusion du SE, tel que recommandé par le CHMP.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Pour la rubrique 4.9, tous les pays suivent exactement le texte du CSP de la procédure de partage des tâches dans l'UE ou un texte similaire. Le CHMP a accepté la formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour la rubrique 4.9, qui est conforme au CSP accepté au cours de la procédure DK/H/PSUR/0007/001 de partage des tâches relatives aux PSUR et finalisé le 18 mai 2009.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Les informations sur la pharmacologie et le mode d'action sont largement cohérentes dans l'ensemble des États membres de l'UE.

Concernant l'efficacité de l'amlodipine dans la prévention des événements cliniques chez les patients présentant une maladie coronarienne (MC), les résultats de l'étude CAMELOT [*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (comparaison amlodipine versus énalapril pour limiter les survenues de thromboses)], ont été considérés comme étant acceptables et un tableau révisé des données obtenues pour le groupe de traitement par l'énalapril, ainsi que l'ensemble intégral des composantes du résultat composite, comme suggéré par le CHMP, ont été inclus par le titulaire de l'AMM dans cette rubrique.

Le titulaire de l'AMM a accepté de supprimer le résumé basé sur les résultats de l'étude PREVENT [*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* (évaluation prospective randomisée des effets vasculaires dans l'essai mené sur Norvasc)], le CHMP était d'avis que cette étude avait été sur-interprétée et ne doit donc pas être incluse.

En ce qui concerne l'utilisation de l'amlodipine chez les patients présentant un arrêt cardiaque, les études PRAISE [*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*, (évaluation prospective randomisée de la survie sous amlodipine)], et PRAISE-2, sont décrites. Ces études contrôlées contre placebo n'ont montré aucune différence entre l'amlodipine et le placebo dans la mortalité toutes causes confondues. Cependant, il est apparu qu'il y avait une augmentation de l'incidence de l'œdème pulmonaire en tant qu'événement indésirable au sein de cette population de patients.

L'étude ALLHAT [*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (traitement antihypertenseur et hypolipidémiant pour la prévention de l'arrêt cardiaque)], une vaste étude clinique, randomisée et contrôlée qui a fourni une grande quantité de données relatives à la mortalité et à la morbidité, est également décrite dans cette rubrique. L'étude ALLHAT, visant à comparer des traitements médicamenteux plus récents, tels que ceux par l'amlodipine ou le lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou ECA) comme traitement de première intention avec ceux par le diurétique thiazidique chlorthalidone dans l'hypertension légère à modérée, a démontré que l'amlodipine avait des effets comparables à ceux de ces diurétiques (un standard établi) sur les événements cardiovasculaires dans tous les sous-groupes de patients.

Le texte harmonisé proposé en ce qui concerne l'utilisation chez les enfants a été accepté dans le cadre de la procédure pédiatrique NL/W/0002/pdWS/001 menée au titre de l'article 45, qui s'est achevée le 21 octobre 2009, et a été considéré par le CHMP comme étant acceptable.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Les textes de base sur les propriétés pharmacocinétiques dans les RCP nationaux de Norvasc de l'UE sont étayés par les données soumises dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché et sont similaires ou identiques au texte du RCP harmonisé proposé.

Cependant, les données issues d'une étude ouverte visant à évaluer le profil de sécurité et pharmacocinétique de l'amlodipine orale chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique stable (n = 12), par comparaison avec un groupe de sujets convalescents sans insuffisance

hépatique (n = 8), ont été considérées comme étant de qualité médiocre et le CHMP était d'avis qu'un résumé de cette étude ne doit pas être inclus dans cette rubrique du RCP. Le titulaire de l'AMM a accepté d'exclure le résumé de cette étude, en indiquant seulement que des données cliniques très limitées sont disponibles et que les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine, conduisant à une demi-vie plus longue et à une augmentation de l'ASC.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Le texte du RCP harmonisé proposé en ce qui concerne la rubrique 5.2 relative à l'utilisation chez les enfants est le texte accepté lors de la procédure pédiatrique menée au titre de l'article 45. Le texte relatif à l'utilisation chez les personnes âgées est également similaire dans tous les RCP nationaux de l'UE pour l'amlodipine, conformément au CSP.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

La formulation harmonisée proposée pour le texte de la rubrique 5.3 du RCP, qui incluait des résumés succincts de la toxicologie pour la reproduction, la carcinogenèse et la mutagenèse, a été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

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 Norvasc et noms associés (voir Annexe I).