

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

Wetenschappelijke conclusies

Globale samenvatting van de wetenschappelijke evaluatie van Norvasc en verwante namen (zie bijlage I)

Norvasc (amlodipine) is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep. Amlodipine vermindert ischemie van de hartspier door middel van de verwijding van de hoofdkransslagaders, waardoor de zuurstoftoevoer naar het hart wordt verbeterd, en door middel van de verlaging van de perifere weerstand (nabelasting), waardoor het zuurstofverbruik van de hartspier vermindert.

Omdat de lidstaten uiteenlopende nationale besluiten hadden genomen over de vergunning van het bovenvermelde product, informeerde Pfizer Limited (namens de nationale houders van de handelsvergunning) het EMA over een officiële verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken ('Summaries of Product Characteristics' – SPC's/SmPC's) voor het bovenvermelde product op te lossen, en om zo zijn SPC's in de hele EU te harmoniseren.

- **Kwesties ten aanzien van kwaliteit**

De houder van de handelsvergunning maakte van de gelegenheid gebruik om het kwaliteitsdossier voor Norvasc en verwante namen als een onderdeel van de verwijzingsprocedure te harmoniseren.

Het geharmoniseerde dossier werd verschaft voor de werkzame stof (amlodipinebesylaat) en voor producten die deze stof bevatten: Norvasc 5 mg en 10 mg tabletten, Norvasc 5 mg en 10 mg capsules.

De harmonisering van het dossier voor de werkzame stof werd tot stand gebracht door de introductie van een Certificaat van geschiktheid met eisen van de Europese Farmacopee (CEP). Het CEP verklaarde dat amlodipinebesylaat de enige bron van de werkzame stof zal zijn die zal worden gebruikt voor de vervaardiging van tabletten en capsules.

Informatie over de ontwikkeling, vervaardiging en controle van tabletten en capsules is op een bevredigende manier gepresenteerd. De resultaten van uitgevoerde onderzoeken geven aan dat er sprake is van een toereikende consistentie en uniformiteit van belangrijke kenmerken ten aanzien van de kwaliteit van het product, en deze leiden op hun beurt tot de conclusie dat deze producten een toereikende en uniforme werking zouden moeten hebben.

Voor zowel tabletten als capsules wordt de houdbaarheid ondersteund door relevante gegevens ten aanzien van de stabiliteit. De bewaarvoorzorgsmaatregel "Niet bewaren bij temperaturen boven 30°C" is opgenomen in de productinformatie voor capsules. De bewaarvoorzorgsmaatregel "Niet bewaren bij temperaturen boven 25°C" is opgenomen in de productinformatie voor tabletten.

- **Kwesties ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid**

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

De primaire indicatie angina pectoris en hypertensie is goedgekeurd in alle EU-lidstaten. De specifieke indicatie voor vasospastische angina pectoris (Prinzmetal-angina pectoris) is goedgekeurd in alle EU-lidstaten, behalve Denemarken, IJsland, Noorwegen en Zweden. De gegevens die de voorgestelde indicaties hypertensie, chronische stabiele angina pectoris en vasospastische angina pectoris (Prinzmetal-angina pectoris) ondersteunen, werden door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) geacht aanvaardbaar te zijn, en de volgende formulering, zoals voorgesteld door de houder van de handelsvergunning, werd goedgekeurd:

'Hypertensie

Chronische stabiele angina pectoris

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

De instructies voor de dosering (inclusief de maximumdosis) zijn geharmoniseerd in alle EU-landen. In alle landen wordt voor volwassenen een beginndosis van 5 mg aanbevolen, die kan worden verhoogd tot een maximum van 10 mg. Het CHMP was van mening dat de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde tekst wordt ondersteund door de gegevens die met de eerste aanvraag werden ingediend.

De meeste, maar niet alle landen hebben aanbevelingen voor de dosering wanneer gebruikt in combinatie met geneesmiddelen tegen hypertensie. Alleen Oostenrijk, Cyprus en Griekenland hebben een vermelding over het gebruik in combinatie met geneesmiddelen tegen angina pectoris. Het CHMP stemde ermee in dat combinatietherapie met gebruikmaking van twee en recentelijk zelfs drie geneesmiddelen tegen hypertensie een gangbare praktijk is, omdat dit wordt aanbevolen door internationale richtlijnen aangaande de behandeling van hypertensie. Combinatietherapie met andere geneesmiddelen tegen angina pectoris werd ook geacht aanvaardbaar te zijn, en wordt in deze rubriek van de SmPC op gepaste wijze weergegeven.

Momenteel heeft de houder van de handelsvergunning geen in de EU goedgekeurde dosisvorm die 2,5 mg amlodipine aflevert voor gebruik bij pediatrie patiënten. Aangezien het breken van het ingekerfde tablet van 5 mg nergens in de EU was goedgekeurd of ingediend aan het begin van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 30, werd dit daarom geacht buiten de omvang van deze procedure te vallen.

Toediening bij ouderen en bij patiënten met een verslechtering van de nierfunctie is al in overeenstemming gebracht in verreweg de meeste EU-lidstaten. In de meeste landen worden bij ouderen zonder restricties de normale doses voor volwassenen aanbevolen. Normale doses voor volwassenen worden ook aanbevolen voor ouderen en ook bij patiënten met een verslechtering van de nierfunctie.

De halfwaardetijd was langer bij patiënten met een verslechtering van de leverfunctie dan bij gezonde patiënten. Verder was de oppervlakte onder de kromme ('area under the curve' - AUC) groter bij patiënten met een verslechtering van de leverfunctie dan bij gezonde patiënten. Aanbevelingen ten aanzien van de dosering zijn niet vastgesteld en daarom achtte de houder van de handelsvergunning het gepast om aan te bevelen voorzichtig te zijn bij het toedienen van amlodipine aan patiënten met een verslechtering van de leverfunctie.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De rubriek Contra-indicaties is in overeenstemming met het kernveiligheidsprofiel ('Core Safety Profile' - CSP) dat werd aanvaard tijdens de werkverdelingsprocedure voor de periodieke bijwerking van het veiligheidsrapport ('Periodic Safety Update Report' – PSUR) DK/H/PSUR/0007/001-voltooid op 18 mei 2009. Daarom stemde het CHMP ermee in dat rubriek 4.3 kan worden aanvaard met de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering.

Het CHMP stemde in met de volgende, door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering:

'Amlodipine wordt gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- *overgevoeligheid voor dihydropyridinederivaten, amlodipine of voor één van de excipiënten.*
- *ernstige hypotensie.*

- *shock (inclusief cardiogene shock).*
- *obstructie van het uitgangstraject van het linkerventrikel (bv. hooggradige aortastenose).*
- *hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut hartinfarct.'*

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De vermelding over het gebruik van amlodipine bij kinderen in de voorgestelde geharmoniseerde SmPC is gebaseerd op het resultaat van de pediatrische procedure krachtens artikel 45, die in rubriek 4.2 is opgenomen, waar aanbevelingen ten aanzien van de dosering bij kinderen van 6 tot 17 jaar worden gedaan.

Het CHMP merkte op dat rubriek 4.4 in overeenstemming is met het CSP dat werd aanvaard tijdens de werkverdelingsprocedure voor de periodieke veiligheidsupdate (PSUR) DK/H/PSUR/0007/001 en werd voltooid op 18 mei 2009. Gedetailleerdere informatie over de dosering bij patiënten met een verslechtering van de leverfunctie, informatie waarbij wordt aanbevolen om bij deze patiënten voorzichtig te zijn gezien het feit dat er zeer weinig gegevens beschikbaar zijn, werd echter goedgekeurd door het CHMP en in deze rubriek opgenomen.

Bovendien werd een vermelding opgenomen om voorzichtig te zijn bij patiënten met hartfalen, en ook werd een algemene vermelding opgenomen dat calciumkanaalblokkeerders het risico op toekomstige nadelige cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met hartfalen die geassocieerd is met stuwings.

Rubriek 4.5- Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het CHMP was van mening dat de mogelijke interactie van amlodipine met middelen tegen hypertensie op toereikende wijze wordt bestreken in de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde SmPC. Het CHMP was echter van mening dat de gepubliceerde gegevens die door de houder van de handelsvergunning waren verschaft, niet voldoende zijn om de claim te ondersteunen dat er geen interacties zijn met niet-steroïdale ontstekingsremmers, antibiotica en orale geneesmiddelen tegen hypoglykemie, aangezien deze gegevens niet afkomstig zijn van specifiek opgezette farmacokinetische/interactie-onderzoeken. Daarom was het CHMP van mening dat deze informatie uit rubriek 4.5 moet worden gehaald.

Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding

Alle landen hebben de CSP-tekst van rubriek 4.6 goedgekeurd die was aanvaard tijdens de werkverdelingsprocedure van de EU en die is gebruikt in de voorgestelde SmPC, of die landen brengen deze tekst in de praktijk.

Het CHMP deed echter de aanbeveling tot een aantal amendementen van de rubrieken over zwangerschap en vruchtbaarheid. Omdat er een aantal publicaties is geweest betreffende sperma-afwijkingen in onderzoek bij mensen en proefdieren, stemde de houder van de handelsvergunning ermee in om de rubriek aangaande vruchtbaarheid bij te werken. Hiertoe werd de vermelding opgenomen dat, alhoewel klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid ontoereikend zijn, in één onderzoek bij ratten nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid zijn gevonden.

Een korte vermelding over de giftigheid voor de voortplanting in dieronderzoeken werd door de houder van de handelsvergunning ook toegevoegd onder de rubriek zwangerschap (en verwijzingen naar rubriek 5.3) in reactie op de aanbeveling van het CHMP.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alle landen, behalve Duitsland en Oostenrijk, hebben de gebruikte CSP-tekst van rubriek 4.7 goedgekeurd die was aanvaard tijdens de werkverdelingsprocedure van de EU, of die landen brengen deze tekst in de praktijk. In de tekst die is opgenomen in de Duitse en Oostenrijkse productinformatieteksten wordt aanbevolen vooral voorzichtig te zijn aan het begin van de behandeling, tijdens de bijstelling van de dosis, bij het veranderen van therapie en in het geval van

bijkomend alcoholgebruik. De houder van de handelsvergunning is echter van mening dat de CSP-tekst die is gebruikt in de voorgestelde geharmoniseerde SmPC dit punt op gepaste wijze bestrijkt, en wordt gesteund door het CHMP.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

Het CHMP aanvaardde de formulering die door de houder van de handelsvergunning werd voorgesteld voor rubriek 4.8, die in overeenstemming is met het kernveiligheidsprofiel ('Core Safety Profile' - CSP) dat werd aanvaard tijdens de werkverdelingsprocedure voor de PSUR DK/H/PSUR/0007/001 op 18 mei 2009. Bovendien deed het CHMP de aanbeveling dat extrapiramideaal syndroom (EPS) ook wordt opgenomen, aangezien EPS al was besproken bij de werkverdelingsprocedure voor de PSUR die werd afgerond in mei 2009. Er wordt verwacht dat een nadere beoordeling plaatsvindt tijdens de vaststelling van de tweede werkverdeling voor de PSUR die is gepland voor mei 2011. De houder van de handelsvergunning aanvaardde de opname van EPS volgens de aanbeveling van het CHMP.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Alle landen volgen de precieze CSP-tekst van rubriek 4.9 die was aanvaard tijdens de werkverdelingsprocedure van de EU, of ze volgen een vergelijkbare tekst. Het CHMP aanvaardde de formulering die door de houder van de handelsvergunning was voorgesteld voor rubriek 4.9, wat in overeenstemming is met het CSP dat werd aanvaard tijdens de werkverdelingsprocedure voor de PSUR DK/H/PSUR/0007/001 en werd voltooid op 18 mei 2009.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

De informatie over de farmacologie en het werkingsmechanisme is in alle EU-lidstaten in het algemeen consequent.

Wat betreft de effectiviteit van amlodipine ter voorkoming van nadelige klinische gebeurtenissen bij patiënten met kransslagaderziekte ('coronary artery disease' - CAD), werden de resultaten van het CAMELOT-onderzoek ('Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis' – Vergelijking van amlodipine versus enalapril ter beperking van het vóórkomen van trombose) geacht aanvaardbaar te zijn, en een herziene tabel met zowel gegevens uit de enalapril-behandelingsarm als de volledige serie componenten van het samengestelde resultaat, zoals geopperd door het CHMP, werd in deze rubriek door de houder van de handelsvergunning opgenomen.

De houder van de handelsvergunning stemde ermee in om de samenvatting te verwijderen die was gebaseerd op de resultaten van het PREVENT-onderzoek ('Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial' – Gerandomiseerd onderzoek ten aanzien van de prospectieve evaluatie van de vasculaire effecten van Norvasc), aangezien het CHMP van mening was dat dit onderzoek was overgeïnterpreteerd en daarom niet zou mogen worden opgenomen.

Wat betreft het gebruik van amlodipine bij patiënten met hartfalen, worden de onderzoeken PRAISE ('Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation' - Gerandomiseerd onderzoek ten aanzien van de prospectieve evaluatie van de overleving met gebruikmaking van amlodipine) en PRAISE-2 beschreven. Deze placebo-gecontroleerde onderzoeken toonden aan dat er geen verschil was tussen amlodipine en placebo wat betreft mortaliteit door welke oorzaak ook. Er leek echter bij deze patiëntenpopulatie als ongewenste bijwerking een verhoogde incidentie van longoedeem te zijn.

ALLHAT ('Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial' – Onderzoek aangaande behandeling voor hypertensie en voor een te hoog lipidegehalte ter voorkoming van hartaanvallen), dat een groot, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek was dat uitgebreide gegevens verschafte ten aanzien van mortaliteit en morbiditeit, wordt ook beschreven in deze rubriek. ALLHAT, waarin nieuwere geneesmiddelentherapieën werden vergeleken: amlodipine of lisinopril (ACE-remmer) als eerstelijnstherapieën met die van het thiazidediureticum chloortalidon bij lichte tot matige hypertensie, demonstreerde dat amlodipine effecten had die vergelijkbaar waren met die van

diuretica (een gevestigde standaard) op nadelige cardiovasculaire gebeurtenissen bij alle patiëntensubgroepen.

De voorgestelde geharmoniseerde tekst betreffende het gebruik bij kinderen is goedgekeurd in de pediatrische procedure krachtens artikel 45, NL/W/0002/pdWS/001, die werd voltooid op 21 oktober 2009, en werd door het CHMP geacht aanvaardbaar te zijn.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

De basisteksten met betrekking tot farmacokinetische eigenschappen in de nationale SmPC's van Norvasc binnen de EU worden ondersteund door de gegevens die werden ingediend met de vergunningaanvraag, en zijn vergelijkbaar met of identiek aan de tekst in de voorgestelde geharmoniseerde SmPC.

De gegevens die werden verschaft op basis van een open onderzoek ter bepaling van de veiligheid en het farmacokinetische profiel van oraal amlodipine bij patiënten met stabiele chronische leverinsufficiëntie (n=12), vergeleken met een groep herstellende patiënten zonder verslechtering van de leverfunctie (n=8), werden echter geacht van slechte kwaliteit te zijn, en het CHMP was van mening dat een samenvatting van dit onderzoek niet zou mogen worden opgenomen in deze rubriek van de SmPC. De houder van de handelsvergunning stemde ermee in om de samenvatting van dit onderzoek achterwege te laten, en verklaarde slechts dat er zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn en dat patiënten met een verslechtering van de leverfunctie een verminderde klaring van amlodipine hebben, wat leidt tot een langere halfwaardetijd en een toename in de AUC.

De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige verslechtering van de leverfunctie.

De tekst van rubriek 5.2 van de voorgestelde geharmoniseerde SmPC met betrekking tot het gebruik bij kinderen is de goedgekeurde tekst op basis van de pediatrische procedure krachtens artikel 45. De tekst met betrekking tot het gebruik bij ouderen is ook vergelijkbaar in alle nationale SmPC's voor amlodipine binnen de EU, volgens het CSP.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De formulering voor rubriek 5.3 van de voorgestelde geharmoniseerde SmPC, die korte samenvattingen omvatte met betrekking tot voortplantingstoxicologie, carcinogenese en mutagenese werd door het CHMP geacht aanvaardbaar te zijn.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

In aanmerking genomen dat

- het doel van de verwijzing bestond uit de harmonisering van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, zoals voorgesteld door de houders van de handelsvergunning, zijn beoordeeld op basis van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP

heeft het CHMP aanbeveling gedaan tot de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III voor Norvasc en verwante namen (zie bijlage I).