

## **ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS  
RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E  
DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA  
DE MEDICAMENTOS**

## **Conclusões científicas**

### ***Resumo da avaliação científica de Norvasc e nomes associados (ver Anexo I)***

Norvasc (amlodipina) é um bloqueador da entrada do cálcio do grupo das dihidropiridinas. A amlodipina reduz a isquémia miocárdica através da dilatação das principais artérias coronárias, o que melhora o fornecimento de oxigénio ao coração, e através da redução da resistência periférica (pós-carga), o que diminui o consumo miocárdico de oxigénio.

Devido às divergências existentes nas decisões nacionais tomadas pelos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento supramencionado, a Pfizer Limited (em nome dos titulares nacionais de autorização de introdução no mercado) notificou a EMA de uma consulta oficial, de acordo com o Artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, para resolver as divergências entre os RCM do medicamento supramencionado autorizados nos diferentes Estados-Membros e, desse modo, harmonizar os respectivos RCM na UE.

- **Questões de qualidade**

O titular da AIM aproveitou a oportunidade para harmonizar o dossiê da qualidade de Norvasc e nomes associados como parte do procedimento de consulta.

Foi fornecido o dossiê harmonizado para a substância activa (besilato de amlodipina) e para os medicamentos que contêm essa substância: Norvasc 5 mg e 10 mg comprimidos, Norvasc 5 mg e 10 mg cápsulas.

A harmonização do dossiê para a substância activa foi conseguida através da introdução de um Certificado de Conformidade com os requisitos da Farmacopeia Europeia (CEP). O CEP certificou que o besilato de amlodipina será a única fonte da substância activa que será utilizada no fabrico de comprimidos e cápsulas.

As informações sobre o desenvolvimento, o fabrico e o controlo dos comprimidos e das cápsulas foram apresentadas de um modo satisfatório. Os resultados dos testes efectuados indicam consistência e uniformidade satisfatórias de importantes características da qualidade do medicamento o que permitiu concluir que estes medicamentos deverão ter um desempenho satisfatório e uniforme.

Tanto para os comprimidos como para as cápsulas, o prazo de validade é confirmado por dados de estabilidade relevantes. A precaução de conservação “Não conservar acima de 30°C” está incluída nas informações sobre o medicamento referentes às cápsulas. A precaução de conservação “Não conservar acima de 25°C” está incluída nas informações sobre o medicamento referentes aos comprimidos.

- **Questões de eficácia e segurança**

#### **Secção 4.1 – Indicações Terapêuticas**

A indicação primária do medicamento para o tratamento da angina de peito e da hipertensão está aprovada em todos os Estados-Membros da UE. A indicação específica para o tratamento da angina vasospástica (angina de Prinzmetal) está aprovada em todos os Estados-Membros da UE excepto Dinamarca, Islândia, Noruega e Suécia. Os dados que confirmam as indicações propostas de tratamento da hipertensão, angina de peito crónica estável e angina vasospástica (angina de Prinzmetal) foram considerados aceitáveis pelo CHMP e foi acordado o seguinte enunciado proposto pelo titular da AIM:

*”Hipertensão*

*Angina de peito crónica estável*

*Angina vasospástica (de Prinzmetal)”*

#### **Secção 4.2 - Posologia e modo de administração**

As instruções relativas à posologia (incluindo a dose máxima) estão harmonizadas em todos os países da UE. Todos os países recomendam uma dose inicial para adultos de 5 mg que pode ser aumentada até um máximo de 10 mg. O CHMP considerou que o texto proposto pelo titular da AIM é confirmado pelos dados submetidos com o pedido inicial.

Na maioria dos países, embora não em todos, existem recomendações das posologias a utilizar em associação com medicamentos anti-hipertensores. Só a Áustria, o Chipre e a Grécia têm uma referência à utilização em associação com medicamentos antianginosos. O CHMP concordou que a terapêutica de associação com dois medicamentos anti-hipertensores e, recentemente, mesmo três medicamentos, é uma prática comum, pois é recomendada internacionalmente pelas directrizes para o tratamento da hipertensão. A terapêutica de associação com outros medicamentos antianginosos foi também considerada aceitável e o que é reflectido nesta secção do RCM de forma adequada.

Actualmente, o titular da AIM não tem uma forma farmacêutica aprovada na UE com a dose de 2,5 mg de amlodipina para utilização na população pediátrica. Dado que não foi aprovado nem submetido qualquer pedido de divisibilidade do comprimido de 5 mg com ranhura em nenhum país da UE no início deste procedimento de consulta ao abrigo do Artigo 30.º, essa possibilidade foi considerada fora do âmbito deste procedimento.

A administração do medicamento em idosos e em doentes com insuficiência renal já se encontra harmonizada na grande maioria dos Estados-Membros da UE. A maioria dos países recomenda doses normais de adulto nos idosos sem outras especificações. As doses normais de adulto são também recomendadas para os idosos e para os doentes com insuficiência renal.

A semivida deste fármaco revelou-se superior em doentes com insuficiência hepática comparativamente a indivíduos saudáveis. Além disso, a área sob a curva (AUC) foi maior em doentes com insuficiência hepática do que em indivíduos saudáveis. Não foram estabelecidas recomendações posológicas, pelo que o titular da AIM considerou apropriado recomendar que sejam tomadas precauções aquando da administração da amlodipina a doentes com insuficiência hepática.

#### **Secção 4.3 – Contra-indicações**

As secções de Contra-indicações estão de acordo com *Core Safety Profile* (CSP) aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001, completado em 18 de Maio de 2009. Portanto o CHMP concordou que a secção 4.3 pode ser aceite com o enunciado proposto pelo titular da AIM.

O CHMP concordou com o seguinte enunciado proposto pelo titular da AIM:

*”A amlodipina é contra-indicada em doentes com:*

- *hipersensibilidade aos derivados da dihidropiridina, à amlodipina ou a qualquer um dos excipientes.*
- *hipotensão grave.*
- *choque (incluindo choque cardiogénico).*

- *obstrução da via de ejeção do ventrículo esquerdo (p. ex., estenose aórtica de grau elevado).*
- *insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.”*

#### **Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização**

A afirmação sobre o uso de amlodipina em crianças no RCM harmonizado proposto baseia-se no resultado do Procedimento Pediátrico do Artigo 45.º, e está incluída na secção 4.2, onde são fornecidas recomendações posológicas para crianças com idades entre 6 e 17 anos.

O CHMP referiu que a secção 4.4 está de acordo com o CSP aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001, completado em 18 de Maio de 2009. Contudo, foram incluídas nesta secção, com o acordo do CHMP, informações mais detalhadas sobre a posologia recomendando que sejam tomadas precauções em doentes com insuficiência hepática com base no facto de os dados disponíveis serem muito limitados.

Além disso, foram também incluídas informações sobre as precauções a observar em doentes com insuficiência cardíaca, bem como uma declaração geral de que os bloqueadores da entrada do cálcio poderão aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares futuros e a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca congestiva.

#### **Secção 4.5- Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

O CHMP considerou que a potencial interacção da amlodipina com agentes anti-hipertensores é adequadamente mencionada no RCM proposto pelo titular da AIM. Contudo, o CHMP considerou que os dados publicados fornecidos pelo titular da AIM não são suficientes para sustentar a afirmação de que não existem interacções com fármacos anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos e antidiabéticos orais, pois não são provenientes de estudos de farmacocinética/interacção especificamente concebidos para este efeito. Portanto, o CHMP considerou que esta informação deverá ser retirada da secção 4.5.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Todos os países aprovaram ou estão a implementar o texto da secção 4.6 adoptado no RCM proposto, de acordo com o CSP aceite durante o procedimento de partilha de trabalho da UE. Contudo, o CHMP recomendou algumas alterações às secções sobre gravidez e fertilidade. Dado que houve um conjunto de publicações sobre anomalias do esperma em estudos em seres humanos e em animais, o titular da AIM concordou em actualizar a secção sobre fertilidade referindo que embora os dados clínicos relativamente ao potencial efeito da amlodipina na fertilidade sejam insuficientes, verificaram-se efeitos adversos na fertilidade masculina num estudo em ratos.

O titular da AIM acrescentou também uma breve declaração sobre toxicidade reprodutiva nos estudos em animais na secção gravidez (e referências cruzadas à secção 5.3) em resposta à recomendação do CHMP.

#### **Secção 4.7 - Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Todos os países excepto a Alemanha e a Áustria aprovaram ou estão a implementar o texto da secção 4.7 adoptado de acordo com o CSP aceite na partilha de trabalho da UE. O texto incluído nos textos das informações sobre o medicamento na Alemanha e na Áustria recomenda que sejam tomadas precauções especialmente no início do tratamento, durante a fase de ajuste da posologia, em caso de alterações da terapêutica e em caso de consumo concomitante de álcool. Contudo, o titular da AIM acredita que o texto do CSP adoptado no RCM harmonizado proposto inclui este ponto de forma adequada e é apoiado pelo CHMP.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O CHMP aceitou o enunciado proposto pelo titular da AIM para a secção 4.8, que está de acordo com o *Core Safety Profile* aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001 em 18 de Maio de 2009. Além disso, o CHMP recomendou que a síndrome extrapiramidal (SEP) seja também incluída, pois a SEP já tinha sido discutida no procedimento de partilha de trabalho de RPS concluído em Maio de 2009, e prevê-se que ocorra uma revisão adicional durante a avaliação da segunda edição da partilha de trabalho de RPS, prevista para Maio de 2011. O titular da AIM aceitou a inclusão da SEP de acordo com a recomendação do CHMP.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

Todos os países seguem o texto exacto da secção 4.9 da partilha de trabalho do CSP da UE ou um texto semelhante. O CHMP aceitou o enunciado proposto pelo titular da AIM para a secção 4.9, que está de acordo com o CSP que foi aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001 e completado em 18 de Maio de 2009.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

As informações sobre a farmacologia e o mecanismo de acção do medicamento são amplamente consistentes entre os Estados-Membros da UE.

Relativamente à eficácia da amlodipina na prevenção de eventos clínicos em doentes com doença arterial coronária (DAC), os resultados do estudo CAMELOT (*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* – comparação da amlodipina com o enalapril para limitar as ocorrências de trombose) foram consideradas aceitáveis e o titular da AIM incluiu nesta secção uma tabela revista com dados do grupo de tratamento com enalapril bem como o conjunto completo das componentes do resultado composto, conforme sugerido pelo CHMP.

O titular da AIM concordou em apagar o resumo baseado nos resultados do estudo PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* – ensaio de avaliação prospectivo e aleatorizado sobre os efeitos vasculares do Norvasc), pois o CHMP considerou que as interpretações deste estudo tinham sido sobrevalorizadas, pelo que o estudo não deveria ser incluído.

Relativamente ao uso da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca, são descritos os estudos PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation* – estudo de avaliação prospectivo aleatorizado sobre a sobrevivência com a amlodipina) e PRAISE-2. Estes estudos controlados com placebo mostraram que não havia diferença entre a amlodipina e o placebo no que se refere à mortalidade por qualquer causa. Contudo, pareceu haver uma incidência aumentada de edema pulmonar como acontecimento adverso nesta população de doentes.

O ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* – ensaio sobre o tratamento anti-hipertensor e antilipidémico na prevenção de ataques cardíacos), um grande ensaio aleatorizado e controlado que forneceu bastantes dados sobre mortalidade e morbidade está também descrito nesta secção. No estudo ALLHAT foram comparadas duas novas terapêuticas farmacológicas: amlodipina ou lisinopril (IECA), como terapêuticas de primeira linha, com o diurético tiazídico clorotalidona na hipertensão ligeira a moderada, tendo sido demonstrado que a amlodipina tinha efeitos comparáveis aos dos diuréticos (tratamento padrão estabelecido), nos acontecimentos cardiovasculares em todos os subgrupos de doentes.

O texto harmonizado proposto relativo ao uso em crianças foi acordado no Procedimento Pediátrico do Artigo 45.º NL/W/0002/pdWS/001 que foi completado em 21 de Outubro de 2009 e foi considerado aceitável pelo CHMP.

### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

Os textos básicos sobre propriedades farmacocinéticas nos RCM nacionais do Norvasc na UE são confirmados pelos dados submetidos com o pedido de autorização de introdução no mercado e são semelhantes ou idênticos ao texto do RCM harmonizado proposto.

Contudo, os dados fornecidos por um estudo sem ocultação para avaliar o perfil de segurança e as propriedades farmacocinéticas da amlodipina administrada por via oral em doentes com insuficiência hepática crónica estável (n=12), em comparação com um grupo de indivíduos convalescentes sem insuficiência hepática (n=8), foram considerados de má qualidade e o CHMP considerou que não deveria ser incluído um resumo desse estudo nesta secção do RCM. O titular da AIM concordou em excluir o resumo desse estudo, referindo apenas que os dados clínicos disponíveis são muito limitados e que os doentes com insuficiência hepática têm uma diminuição da depuração de amlodipina que resulta numa maior semivida e num aumento da AUC.

A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com insuficiência hepática grave.

O texto proposto da secção 5.2 do RCM harmonizado relativamente ao uso em crianças é o texto acordado do Procedimento Pediátrico do Artigo 45.º. O texto sobre o uso nos idosos é também semelhante nos RCM nacionais da UE para a amlodipina, de acordo com o CSP.

### **Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica**

O enunciado do RCM harmonizado proposto para a secção 5.3, que incluiu resumos curtos sobre toxicologia reprodutiva, carcinogénese e mutagénese foi considerado aceitável pelo CHMP.

### ***Fundamentos para alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo***

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação submetida e na discussão científica no Comité

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado relativamente às quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para Norvasc e nomes associados (ver Anexo I).