

BILAGA II

**EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH
SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Norvasc och associerade namn (se bilaga I)

Norvasc (amlodipin) är en kalciumantagonist som tillhör dihydropyridingruppen. Amlodipin minskar myokardischemi genom dilatation av huvudkronarartärerna, vilket förbättrar syretillförseln till hjärtat, och genom att minska det perifera motståndet (efterbelastningen), vilket minskar den myokardiella syreförbrukningen.

På grund av medlemsstaternas skiljaktiga beslut om godkännande av ovannämnda läkemedel informerade Pfizer Limited (för innehavarna av nationella godkännandena för försäljning) EMA om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna för ovannämnda läkemedel och därigenom harmonisera produktresuméerna inom EU.

- **Kvalitetsaspekter**

Innehavarna av godkännandena för försäljning tog tillfället i akt att harmonisera kvalitetsdokumentationen för Norvasc och associerade namn som en del av hänskjutningsförfarandet.

Den harmoniserade dokumentationen tillhandahölls för den aktiva substansen (amlodipinbesylat) och för läkemedel som innehåller detta ämne: Norvasc 5 mg och 10 mg tabletter, Norvasc 5 mg och 10 mg kapslar.

Harmoniseringen av dokumentationen för den aktiva substansen uppnåddes genom att ett certifikat infördes om tillämplighet för relevant monografi i Europeiska farmakopén, CEP (*Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia*). CEP-certifierat amlodipinbesylat kommer att vara den enda källan till aktiv substans som kommer att användas för tillverkning av tabletter och kapslar.

Information om utveckling, tillverkning och kontroll av tabletter och kapslar har presenterats på ett tillfredsställande sätt. Resultaten av tester som utförts tyder på tillfredsställande överensstämmelse och enhetlighet för viktiga kvalitetsegenskaper och detta i sin tur leder till slutsatsen att läkemedlen bör ha en tillfredsställande och enhetlig effekt.

Både för tabletter och kapslar stöds hållbarheten av relevanta stabilitetsdata. Förvaringsanvisningen ”Förvaras inte över 30 °C” ingår i produktinformationen för kapslarna. Förvaringsanvisningen ”Förvaras inte över 25 °C” ingår i produktinformationen för tabletterna.

- **Effekt och säkerhet**

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

De primära indikationerna angina pectoris och hypertoni är godkända i alla EU-medlemsstater. Den specifika indikationen vasospastisk angina pectoris är godkänd i alla medlemsstater utom Danmark, Island, Norge och Sverige. CHMP ansåg att de data som stöder de föreslagna indikationerna hypertoni, kronisk stabil angina pectoris och vasospastisk angina pectoris (Prinzmetals angina) var godtagbara, och följande lydelse som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljningen godkändes:

”Hypertoni

Kronisk stabil angina pectoris

Vasospastisk (Prinzmetals) angina pectoris”

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Doseringsanvisningarna (inklusive maximal dos) är harmoniserade i alla EU-länder. Alla länder rekommenderar en startdos för vuxna på 5 mg som kan ökas till högst 10 mg. CHMP ansåg att den text som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning stöds av de data som lämnades in med den ursprungliga ansökan.

De flesta men inte alla länder har doseringsrekommendationer för användning i kombination med antihypertonimedel. Endast Cypern, Grekland och Österrike har ett påstående om användning i kombination med läkemedel mot kärlkramp. CHMP samtyckte till att kombinationsbehandling med användning av två och nyligen även tre antihypertonimedel är gängse praxis, eftersom det rekommenderas i internationella riktlinjer för hypertoni-behandling. Kombinationsbehandling med andra läkemedel mot kärlkramp ansågs också vara godtagbart och avspeglas på ett adekvat sätt i detta avsnitt av produktresumén.

För närvarande har innehavarna av godkännande för försäljning ingen godkänd läkemedelsform i EU som ger 2,5 mg amlodipin för användning i den pediatrika populationen. Eftersom den skårade 5 mg-tablettens brytbarhet inte hade godkänts eller lämnats in någon annanstans i EU när detta artikel 30-förfarande inleddes ansågs det ligga utanför förfarandets omfattning.

Administrering till äldre och till patienter med nedsatt njurfunktion är redan harmoniserad i den övervägande majoriteten av EU-medlemsstaterna. De flesta länder rekommenderar normala vuxendoser för äldre utan förbehåll. Normala vuxendoser rekommenderas även för äldre och för patienter med nedsatt njurfunktion.

Halveringstiden var längre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos friska patienter. Dessutom var AUC högre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos friska patienter. Inga doseringsanvisningar har fastställts och därmed ansåg innehavarna av godkännande för försäljning att det var lämpligt att rekommendera försiktighet vid administrering av amlodipin till patienter med nedsatt leverfunktion.

Avsnitt 4.3 - Kontraindikationer

Avsnitten om kontraindikationer är i linje med den CSP (Core Safety Profile) som godkändes i samband med PSUR Worksharing-förfarandet DK/H/PSUR/0007/001, som slutfördes den 18 maj 2009. Därför samtyckte CHMP till att avsnitt 4.3 kan godtas med den lydelse som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning.

CHMP godkände följande lydelse som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning:

”Amlodipin är kontraindicerat hos patienter med

- *överkänslighet mot dihydropyridinderivat, amlodipin eller mot något hjälpämne,*
- *svår hypotoni,*
- *chocktillstånd (inklusive kardiogen chock),*
- *utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos),*
- *hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.”*

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Påståendet om användning av amlodipin hos barn i den föreslagna harmoniserade produktresumén är baserat på utfallet av förfarandet enligt artikel 45 för den pediatrika populationen, vilket finns med i avsnitt 4.2, där doseringsrekommendationer ges för barn i åldrarna 6-17 år.

CHMP noterade att avsnitt 4.4 är i linje med den CSP som godkändes under PSUR Worksharing-förfarandet DK/H/PSUR/0007/001 som slutfördes den 18 maj 2009. Mer ingående information om doseringsrekommendationer med uppmaning till försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion,

som baseras på det faktum att mycket begränsade data finns att tillgå, godkändes av CHMP och inkluderades i detta avsnitt.

Dessutom inkluderades ett påstående om försiktighet för patienter med hjärtsvikt och även ett övergripande påstående om att kalciumkanalblockerare kan öka risken för framtida hjärt-kärlhändelser och dödlighet hos patienter med kongestiv hjärtsvikt.

Avsnitt 4.5 - Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CHMP ansåg att den potentiella interaktionen mellan amlodipin och medel mot hypertoni täcks på ett adekvat sätt i den produktresumé som föreslås av innehavarna av godkännande för försäljning. CHMP ansåg dock att de offentliggjorda data som tillhandahållits av innehavarna av godkännande för försäljning inte räcker för att stödja påståendet om att inga interaktioner föreligger med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, antibiotika och orala medel mot hypoglykemi, eftersom dessa data inte härrör från särskilt designade farmakokinetiska studier/interaktionsstudier. CHMP ansåg därför att denna information bör uteslutas från avsnitt 4.5.

Avsnitt 4.6 – Graviditet och amning

Alla länder har godkänt eller håller på att införa den EU Workshare CSP 4.6-text som antagits i den föreslagna produktresumén.

CHMP rekommenderade dock vissa ändringar av avsnitten om graviditet och fertilitet. Eftersom det finns ett antal publikationer om spermieanomalier från studier på människa och djurstudier samtyckte innehavarna av godkännande för försäljning till att aktualisera avsnittet om fertilitet med en angivelse om att det inte finns tillräckligt med kliniska data om den potentiella effekten av amlodipin på fertiliteten men att oönskade effekter på manlig fertilitet har visats i en studie på råttor.

Ett kort påstående om reproduktionstoxicitet i djurstudier lades också till av innehavarna av godkännande för försäljning i avsnittet om graviditet (och korsreferenser till avsnitt 5.3) som svar på CHMP:s reaktion.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alla länder utom Tyskland och Österrike har godkänt eller håller på att införa den antagna EU Workshare CSP 4.7-texten. I den text som ingår i de tyska och österrikiska produktinformationstexterna rekommenderas försiktighet särskilt i början av behandlingen, när dosen justeras, vid byte av behandling och vid samtidigt alkoholintag. Innehavarna av godkännande för försäljning tror dock att den CSP-text som antagits i den föreslagna harmoniserade produktresumén täcker denna punkt på ett adekvat sätt, och detta stöds av CHMP.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

CHMP godkände den lydelse innehavarna av godkännande för försäljning föreslagit för avsnitt 4.8, vilken är i linje med den CSP-profil som godkändes vid PSUR Worksharing-förfarandet DK/H/PSUR/0007/001 den 18 maj 2009. Dessutom rekommenderade CHMP att även extrapyramidalt syndrom (EPS) skulle inkluderas, eftersom detta redan hade diskuterats vid PSUR Worksharing-förfarandet som slutfördes i maj 2009, och vidare granskning förväntas äga rum inom ramen för det andra PSUR Worksharing-förfarandet som är planerat till maj 2011. Innehavarna av godkännande för försäljning godtog att EPS inkluderades, i enlighet med CHMP:s rekommendation.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Alla länder följer texten enligt EU Workshare CSP-avsnittet 4.9 eller använder en likartad text. CHMP godkände den lydelse som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning, vilken är i linje med den CSP som godkändes vid PSUR Worksharing-förfarandet DK/H/PSUR/0007/001 och slutfördes den 18 maj 2009.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Informationen om farmakologi och verkningsmekanism är i princip enhetlig i EU-medlemsstaterna.

När det gäller hur effektivt amlodipin förebygger kliniska händelser hos patienter med koronarartärsjukdom ansågs resultaten från CAMELOT-studien (*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) vara godtagbara, och en aktualiserad tabell med data från enalaprilarmen samt hela uppsättningen komponenter i det sammansatta utfallet tas med i detta avsnitt av innehavarna av godkännande för försäljning, i enlighet med CHMP:s förslag.

Innehavarna av godkännande för försäljning samtyckte till att stryka den sammanfattning som bygger på studieresultaten från PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*), eftersom CHMP ansåg att denna studie hade övertolkats och därför inte borde inkluderas.

När det gäller användning av amlodipin hos patienter med hjärtsvikt beskrivs studierna PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*) och PRAISE-2. Dessa placebokontrollerade studier visade att ingen skillnad förelåg mellan amlodipin och placebo när det gällde dödlighet av alla orsaker. En ökad incidens av lungödem som biverkning föreföll dock föreligga hos denna patientpopulation.

Även ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), en stor, randomiserad, kontrollerad prövning som gav omfattande dödlighets- och morbiditetsdata, beskrivs i detta avsnitt. ALLHAT jämförde nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin eller lisinopril (ACE-hämmare) som förstalinjesbehandling med tiaziddiuretika, klortalidon vid lindrig till medelsvår hypertoni, visade att amlodipins effekt var jämförbar med effekten av diuretika (en vedertagen standard) för kardiovaskulära händelser i alla patientundergrupper.

Den föreslagna harmoniserade texten gällande användning hos barn har godkänts genom ett förfarande enligt artikel 45 för den pediatrika populationen, NL/W/0002/pdWS/001, som slutfördes den 21 oktober 2009, och CHMP ansåg texten vara godtagbar.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Grundtexterna om farmakokinetiska egenskaper i de nationella produktresuméer i EU för Norvasc stöds av de data som lämnades in samtidigt med ansökan om godkännande för försäljning och är likartade eller identiska med texten i den föreslagna harmoniserade produktresumén.

De data som tillhandahölls från en öppen studie för bedömning av säkerhet och farmakokinetisk profil för oralt amlodipin hos patienter med stabil kroniskt leversvikt (n=12) jämfört med en grupp konvalescerande patienter utan leversvikt (n=8) ansågs vara av dålig kvalitet, och CHMP ansåg inte att någon sammanfattning av denna studie borde i detta avsnitt av produktresumén. Innehavarna av godkännande för försäljning samtyckte till att utesluta sammanfattningen av denna studie och endast ange att mycket begränsade kliniska data finns tillgängliga samt att patienter med nedsatt leverfunktion har minskad clearance för amlodipin vilket ger en längre halveringstid och ökad AUC.

Amlodipins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med svår leversvikt.

Den föreslagna harmoniserade texten i avsnitt 5.2 i produktresumén avseende användning hos barn är den text som överenskomms i samband med förfarandet enligt artikel 45 för den pediatrika populationen. Även texten om användning hos äldre är likartad i de nationella produktresuméerna i EU för amlodipin, enligt CSP.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

CHMP fann att den föreslagna lydelsen för avsnitt 5.3 i den harmoniserade produktresumén med korta sammanfattningar om reproduktionstoxikologi, karcinogenes och mutagenes var godtagbar.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

CHMP rekommenderar att de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel finns i bilaga III för Norvasc och associerade namn (se bilaga I) ändras av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumé, märkning och bipacksedel.
- Produktresumé, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.