

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Norvasc и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Norvasc (амлодипин) е калциев антагонист от дихидропиридиновата група. Амлодипин намалява миокардната исхемия чрез дилатация на основните коронарни артерии, като по този начин подобрява кислородното снабдяване на сърцето и чрез намаляване на периферното съпротивление (след натоварване) понижава кислородната консумация на миокарда.

Поради различие в националните решения, взети от държавите-членки по отношение на разрешаването на гореспоменатия продукт, Pfizer Limited (от името на националните притежатели на разрешение за употреба) уведомява Европейската агенция по лекарствата за официално сезиране по член 30 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за да се разрешат различията между национално разрешените кратки характеристики на продукта и по този начин да бъдат хармонизирани в Европейския съюз.

• Въпроси по качеството

Притежателят на разрешението за употреба поема възможността да хармонизира досието за качество на Norvasc и свързани с него имена, като част от процедурата по сезиране.

Хармонизираното досие е предоставено за активното вещество (амлодипин безилат) и за продукти, съдържащи това вещество: Таблетки Norvasc от 5 mg и 10 mg, капсули Norvasc от 5 mg и 10 mg.

Хармонизирането на досието за активното вещество се постига, чрез въвеждане на сертификат за съответствие с изискванията на Европейската фармакопея (СЕР). Сертификатът удостоверява, че амлодипиновият безилат ще бъде единственият източник на активното вещество, използван за производството на таблетки и капсули.

Представена е по задоволителен начин информация за разработването, производството и контрола на таблетките и капсулите. Резултатите от проведените тестове посочват задоволителни съгласуваност и единност на важни характеристики на качеството на продукта и те от своя страна водят до заключението, че продуктите трябва да имат задоволително и еднакво представяне.

И за таблетките, и за капсулите, срокът на годност е подкрепен от съответните данни за стабилност. В информацията за продукта за капсулите е включено условието на съхранение „Да не се съхранява над 30°C“. В информацията за продукта за таблетките е включено условието на съхранение „Да не се съхранява над 25°C“.

• Въпроси по ефикасността и безопасността

Точка 4.1 - Терапевтични показания

Основното показание за ангина и хипертония е одобрено във всички държави-членки на ЕС. Специалното показание за вазоспастична ангина (на Принцметал) е одобрено във всички държави-членки на ЕС, освен в Дания, Исландия, Норвегия и Швеция. CHMP счита за приемливи данните, подкрепящи предложените показания за хипертония, хронична, стабилна ангина пекторис и вазоспастична ангина (на Принцметал), и приема следния текст, предложен от притежателя на разрешението за употреба:

„Хипертония

Хронична стабилна ангина пекторис

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

Инструкциите за дозировка (включително максималната доза) са хармонизирани във всички страни на ЕС. Всички страни препоръчват начална доза при възрастни от 5 mg, която може да бъде увеличена до максимум 10 mg. CHMP е на мнение, че текстът, предложен от притежателя на разрешението за употреба, се подкрепя от подадените с първоначалното заявление данни.

Повечето, но не всички страни имат препоръки за дозата за приложение в комбинация с антихипертензивни лекарствени продукти. Само Австрия, Кипър и Гърция имат изявление за употреба в комбинация с антиангинозни лекарства. CHMP се съгласява, че комбинираната терапия с приложение на два и отскоро дори на три антихипертензивни лекарствени продукта е обичайна практика, тъй като се препоръчва от ръководствата за лечение на хипертония в международен план. Комбинираната терапия с други антиангинозни лекарствени продукти също се счита за приемлива и е отразена подобаващо в тази точка от кратката характеристика на продукта.

Понастоящем притежателят на разрешението за употреба не притежава дозова форма, одобрена в ЕС, която да доставя 2,5 mg амлодипин за приложение при педиатричната популация. Тъй като възможността за разчупване на таблетката от 5 mg с делителна черта не е била одобрена или подадена никъде в ЕС, в началото на тази процедура на сезиране по член 30 се счита, че е извън обхвата на процедурата.

Приложението при възрастни пациенти с бъбречно увреждане вече е съгласувано в по-голямата част от държавите-членки на ЕС. Повечето страни препоръчват нормални дози за възрастни при хората в напреднала възраст без ограничения. Нормални дози за възрастни се препоръчват също и за хората в напреднала възраст и също при пациенти с бъбречно увреждане.

Полуживотът е по-дълъг при пациенти с чернодробно увреждане, отколкото при здрави пациенти. В допълнение, площта под кривата (AUC) е по-висока при пациенти с чернодробно увреждане, отколкото при здрави пациенти. Препоръки за дозиране не са установени и така притежателят на разрешението за употреба счита за уместно да препоръча повишено внимание при прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане.

Точка 4.3 - Противопоказания

Точката за противопоказания е в съответствие с основния профил на безопасност (CSP), който е приет по време на процедурата на поделение на работата по ПДБ DK/H/PSUR/0007/001 – завършена на 18 май 2009 г. Следователно CHMP се съгласява, че точка 4.3 може да бъде приета с текста, предложен от притежателя на разрешението за употреба.

CHMP се съгласява със следния текст, предложен от притежателя на разрешението за употреба:

„Амлодипин е противопоказан при пациенти със:

- *„свръхчувствителност към дихидропиридиновите производни, амлодипин или към някое от помощните вещества.“*
- *тежка хипотония.*
- *шок (включително кардиогенен шок).*
- *обструкция на изходния път на лявата камера (например високостепенна аортна стеноза).*

- *хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт*”.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Изявлението относно употребата на амлодипин при деца в предложената хармонизирана кратка характеристика на продукта се основава на резултата от педиатричната процедура по член 45, включена в точка 4.2, където са предоставени препоръки за дозировката при деца на възраст от 6 до 17 години.

СНМР отбелязва, че точка 4.4 е в съответствие с основния профил на безопасност, който е приет в хода на процедурата по поделение на работата по ПДБ DK/H/PSUR/0007/001 и завършен на 18 май 2009 г. По-детайлна информация относно дозировката, препоръчваща повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, основаващо се на факта, че са налични много ограничени данни, се приема от СНМР и се включва в тази точка.

В допълнение е включено предупреждаващо твърдение относно пациентите със сърдечна недостатъчност, както и общо твърдение, че блокерите на калциевите канали могат да повишат риска от бъдещи нежелани сърдечносъдови реакции и смъртност при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

СНМР е на мнение, че потенциалното взаимодействие на амлодипин с антихипертензивни агенти е подходящо покрито в кратката характеристика на продукта, предложена от притежателя на разрешението за употреба. СНМР е на мнение обаче, че публикуваните данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, не са достатъчни, за да подкрепят твърдението за липса на взаимодействия с нестероидни противовъзпалителни лекарства, антибиотици и перорални антидиабетични лекарства, тъй като не са извлечени от специално проектирани фармакокинетични проучвания и проучвания на взаимодействията. Следователно, СНМР е на мнение, че тази информация трябва да бъде изключена от точка 4.5.

Точка 4.6 - Бременност и кърмене

Всички страни са одобрили или са в процес на въвеждане на текста в точка 4.6, приет в предложената кратка характеристика на продукта, в съответствие с основния профил на безопасност по време на процедурата на поделение на работата на ЕС.

СНМР обаче препоръчва някои поправки към точките за бременност и фертилитет. Тъй като има известен брой публикации, касаещи аномалии на спермата в проучвания при хора и животни, притежателят на разрешението за употреба се съгласява да актуализира точката за фертилитет, като заявява, че въпреки факта, че клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета, в едно проучване върху плъхове са наблюдавани нежелани реакции върху мъжкия фертилитет.

Притежателят на разрешението за употреба добавя също кратък текст относно репродуктивната токсичност в проучванията върху животни под точка бременност (с кръстосани препратки към точка 5.3) в отговор на препоръката на СНМР.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Всички страни освен Германия и Австрия са одобрили или са в процес на въвеждане на текст в точка 4.7, приети според поделение на работата по основния профил на безопасност в ЕС. Текстът, включен в текстовете с информацията за продукта в Германия и Австрия, препоръчва внимание, особено в началото на лечението, по време на коригиране на дозата, смяната на терапията и при случаи на съпътстваща консумация на алкохол. Въпреки това притежателят на разрешението за употреба вярва, че текстът от основния профил на безопасност в предложената хармонизирана кратка характеристика на продукта задоволително покрива тази точка и е подкрепян от СНМР.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

СНМР приема текста, предложен от притежателя на разрешението за употреба за точка 4.8, който е в съответствие с основния профил на безопасност, приет в хода на процедурата по поделение на работата по ПБД DK/H/PSUR/0007/001 на 18 май 2009 г. В допълнение СНМР препоръчва екстрапирамидният синдром (EPS) също да бъде включен, тъй като вече е бил обсъждан в процедурата по поделение на работата по ПДБ, която е завършена през май 2009 г., и се очаква да се проведе допълнително разглеждане по време на оценяването на втората процедура по поделение на работата по ПДБ, насрочена за май 2011 г. Притежателят на разрешението за употреба приема включването на екстрапирамидния синдром, както е препоръчано от СНМР.

Точка 4.9 - Предозиране

Всички страни следват точния текст на точка 4.9 на поделение на работата по основния профил на безопасност на ЕС или подобен текст. СНМР приема текста, предложен от притежателя на разрешението за употреба за точка 4.9, която е в съответствие с основния профил на безопасност, приет по време на процедурата по поделение на работата по ПДБ DK/H/PSUR/0007/001, и завършен на 18 май 2009 г.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Информацията относно фармакологията и механизма на действие е в голямата си степен последователна сред държавите-членки на ЕС.

По отношение на ефективността на амлодипин при предотвратяването на нежелани клинични събития при пациенти с коронарна болест на сърцето (CAD), резултатите от проучването SAMELOT (сравнение на амлодипин с еналаприл за ограничаване на честотата на тромбозите) се считат за приемливи и притежателят на разрешението за употреба включва в тази точка ревизирана таблица с данни от рамото на лечение с еналаприл, както и пълния набор от компоненти на комбинирания резултат, както е предложено от СНМР.

Притежателят на разрешението за употреба се съгласява да изтрие резюмето, основано на резултатите от проучването PREVENT (изпитване за проспективно рандомизирано оценяване на съдовите ефекти от Norvasc), тъй като СНМР е на мнение, че това проучване е свръхинтерпретирано и следователно не трябва да бъде включвано.

По отношение на употребата на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност са описани проучванията PRAISE (проспективно рандомизирано оценяване на преживяемостта с амлодипин) и PRAISE-2. Тези плацебо-контролирани проучвания демонстрират, че няма разлика между амлодипин и плацебо по отношение на смъртността поради всякакви причини. В тази популация пациенти, обаче, изглежда има повишена честота на белодробния оток, като нежелано събитие.

В тази точка е описано и изпитването ALLHAT (изпитване за антихипертензивно и понижаващо липидите лечение за превенция на сърдечния инфаркт), голямо, рандомизирано, контролирано изпитване, което предоставя обширни данни за смъртност и заболяемост. ALLHAT, което сравнява по-нови лекарствени терапии: амлодипин или лизиноприл (АСЕ-инхибитор), като лечения от първа линия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон при лека до умерена хипертония демонстрира, че амлодипин има ефекти, сравними с тези на диуретиците (утвърден стандарт), върху сърдечносъдовите събития сред всички групи пациенти.

Предложеният хармонизиран текст по отношение на употребата при деца е приет в педиатричната процедура по член 45 NL/W/0002/pdWS/001, която е завършена на 21 октомври 2009 г. и счестена за приемлива от СНМР.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

Основните текстове относно фармакокинетичните свойства в националните кратки характеристики на продукта на Norvasc в ЕС са подкрепени от данните, подадени със заявлението за разрешение за употреба, и са сходни или подобни на текста в предложената хармонизирана кратка характеристика на продукта.

Данните, предоставени от отворено проучване за оценяване на безопасността и фармакокинетичния профил на пероралния амлодипин при пациенти със стабилна чернодробна недостатъчност (n=12), сравнени с група от възстановяващи се лица без чернодробно увреждане (n=8), са с ниско качество и СНМР е на мнение, че резюме от това проучване не трябва да се включва в тази точка на кратката характеристика на продукта. Притежателят на разрешението за употреба се съгласява да изключи резюмето на това проучване, заявявайки, че са налични твърде малко клинични данни и че пациентите с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишение на площта под кривата.

Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Предлаганият хармонизиран текст на кратката характеристика на продукта за точка 5.2 по отношение на употребата при деца е приетият текст от педиатричната процедура по член 45. Според основния профил на безопасност текстът за употребата при възрастни също е сходен в националните кратки характеристики на продукта за амлодипин в ЕС.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

Предложеният хармонизиран текст за кратката характеристика на продукта за точка 5.3, която включва кратки резюмета на репродуктивната токсичност, карциногенезата и мутагенезата, се счита за приемлив от СНМР.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиран на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета

СНМР препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Norvasc и свързани с него имена (вж. Приложение I).