

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÉ INFORMACI PŘEDKLÁDANÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Norvasc a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Norvasc (amlodipin) je antagonist vápníkových kanálů patřící do dihydropyridinové skupiny. Amlodipin omezuje ischemii srdečního svalu tím, že dilatuje hlavní koronární tepny, čímž se zlepšuje přísun kyslíku do srdce, a tím, že snižuje periferní rezistenci (afterload) a snižuje tak spotřebu kyslíku srdečním svalem.

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o schválení výše uvedeného přípravku, uvědomila společnost Pfizer Limited (jménem držitelů rozhodnutí o registraci na vnitrostátní úrovni) agenturu EMA o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, aby se vyřešily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku vydanými jednotlivými státy výše zmíněného přípravku a sjednotily se souhrny údajů o přípravku v celé EU.

- **Kvalita**

Držitel rozhodnutí o registraci využil příležitosti sjednotit dokumentaci týkající se kvality přípravku Norvasc a přípravků souvisejících názvů jako součást postupu předání záležitosti k přezkoumání.

Byla předložena sjednocená dokumentace pro léčivou látku (amlodipin besylát) a pro přípravky obsahující tuto látku: Norvasc tablety 5 mg a 10 mg, Norvasc tobolky 5 mg a 10 mg.

Dokumentace léčivé látky byla sjednocena vložním osvědčením o vyhovění požadavkům Evropského lékopisu (CEP). Amlodipin besylát, který má osvědčení CEP, bude jediným zdrojem léčivé látky, jež se bude používat k výrobě tablet a tobolek.

Byly podány uspokojivé informace o vývoji, výrobě a kontrole tablet a tobolek. Výsledky provedených zkoušek prokázaly dostatečnou shodu a jednotnost významných charakteristik kvality přípravku, což vedlo k závěru, že tyto přípravky by měly mít uspokojivý a jednotný účinek.

Doba použitelnosti tablet i tobolek je podpořena příslušnými údaji o stabilitě. Součástí informací o přípravku je u tobolek opatření týkající se uchovávání „Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C“. Součástí informací o přípravku u tablet je opatření týkající se uchovávání „Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

- **Bezpečnost a účinnost**

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace

Primární indikace angina pectoris a hypertenze je schválena ve všech členských státech EU. Specifická indikace při vazospastické (Prinzmetalově) angině pectoris je schválena ve všech členských státech EU s výjimkou Dánska, Islandu, Norska a Švédska. Výbor CHMP považoval údaje podporující navrhované indikace hypertenze, chronická stabilní angina pectoris a vazospastická (Prinzmetalova) angina pectoris za přijatelné a schválil následující znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci:

„Hypertenze

Chronická stabilní angina pectoris

Vazospastická (Prinzmetalova) angina pectoris“

Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání

Pokyny k dávkování (včetně maximální dávky) jsou ve všech zemích EU sjednoceny. Všechny země doporučují dospělým pacientům počáteční dávku 5 mg, kterou je možné zvýšit maximálně na 10 mg. Výbor CHMP byl toho názoru, že údaje předložené v rámci původní žádosti podporují znění textu navržené držitelem rozhodnutí o registraci.

Většina, avšak ne všechny země, mají doporučení ohledně dávkování při použití v kombinaci s antihypertenzními léčivými přípravky. Pouze Rakousko, Kypr a Řecko uvádějí použití v kombinaci s dalšími léky na anginu pectoris. Výbor CHMP se shodl na tom, že kombinovaná léčba za použití dvou a v poslední době dokonce i tří antihypertenziv je běžnou praxí, jak doporučují mezinárodní pokyny pro léčbu hypertenze. Kombinovaná léčba s dalšími léčivými přípravky na anginu pectoris byla též shledána přijatelnou a je příslušným způsobem zohledněna v tomto oddíle souhrnu údajů o přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci nemá v současnosti lékovou formu schválenou v EU, která dodává 2,5 mg amlodipinu, k použití u pediatrické populace. Poněvadž možnost lámat 5mg tablety s půlicí rýhou nebyla nikde v EU schválena, ani o ni nebylo požádáno k okamžiku zahájení tohoto postupu předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30, nepovažuje se za předmět tohoto postupu.

Podávání přípravku starším pacientům a pacientům s postižením ledvin je již ve velké většině členských států EU sjednoceno. Většina zemí doporučuje starším pacientům bez vymezení běžnou dávku pro dospělé. Běžné dávkování pro dospělé se doporučuje také starším pacientům a rovněž pacientům s postižením ledvin.

U pacientů s postižením jater byl poločas delší než u zdravých pacientů. Kromě toho byla u pacientů s postižením jater plocha pod křivkou (AUC) větší než u zdravých pacientů. Doporučení ohledně dávkování nebyla stanovena, a držitel rozhodnutí o registraci proto považoval za vhodné doporučit, aby se při podávání amlodipinu pacientům s postižením jater postupovalo obezřetně.

Oddíl 4.3 – Kontraindikace

Oddíly týkající se kontraindikací byly v souladu s hlavním bezpečnostním profilem (CSP), který byl přijat během postupu společného vypracování periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) DK/H/PSUR/0007/001 – dokončeno dne 18. května 2009. Výbor CHMP se proto shodl na tom, že oddíl lze 4.3 přijmout ve znění navrženém držitelem rozhodnutí o registraci.

Výbor CHMP souhlasil s následujícím zněním navrženým držitelem rozhodnutí o registraci:

„Amlodipin je kontraindikován u pacientů s:

- *hypersenzitivitou na deriváty dihydropyridinu, amlodipin nebo na kteroukoli pomocnou látku,*
- *závažnou hypotenzí,*
- *šokem (včetně kardiogenního šoku),*
- *bloádou výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty),*
- *hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.“*

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výrok o použití amlodipinu u dětí v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku je založen na výsledku pediatrického postupu podle článku 45, který je součástí oddílu 4.2, v němž jsou uvedena doporučení ohledně dávkování u dětí ve věku 6 až 17 let.

Výbor CHMP vzal na vědomí, že oddíl 4.4 je v souladu s hlavním bezpečnostním profilem (CSP), který byl přijat během postupu společného vypracování periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) DK/H/PSUR/0007/001 a dokončen dne 18. května 2009. Výbor CHMP nicméně

schválil podrobnější informace týkající se dávkování, které doporučují postupovat obezřetně u pacientů s postižením jater vzhledem k tomu, že jsou k dispozici pouze omezené údaje, a začlenil tyto informace do tohoto oddílu.

Dále bylo začleněno upozornění týkající se pacientů se srdečním selháním a rovněž obecné tvrzení, že blokátory kalciových kanálů mohou zvyšovat riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortalitu u pacientů s městnavým selháním srdečním.

Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výbor CHMP byl toho názoru, že souhrn údajů o přípravku navržený držitelem rozhodnutí o registraci dostatečně pojednává o možné interakci amlodipinu s antihypertenzivy. Výbor CHMP však měl za to, že publikované údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci nejsou dostačující k podpoře tvrzení, že neexistují interakce s nesteroidními protizánětlivými léčivy, antibiotiky a perorálními léky na hypoglykémii, neboť nebyly vybrány ze specificky navržených studií farmakokinetických interakcí. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že by se měly tyto informace z oddílu 4.5 vyloučit.

Oddíl 4.6 – Těhotenství a kojení

Všechny země schválily nebo zavádějí text oddílu 4.6 vytvořený v rámci evropského postupu společného vypracování CSP, který byl přijat v navrženém souhrnu údajů o přípravku.

Výbor CHMP však doporučil v oddílech týkajících se těhotenství a fertility jisté úpravy. Protože bylo vydáno několik publikací týkajících se anomálií spermií zjištěných ve studiích na lidech a zvířatech, souhlasil držitel rozhodnutí s aktualizací oddílu o fertilitě přidáním výroku, že ačkoliv klinické údaje ohledně možného účinku amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné, byly pozorovány nežádoucí účinky na samčí fertilitu v jedné studii na potkanech.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž přidal na základě doporučení výboru CHMP do oddílu těhotenství (a křížové odkazy do oddílu 5.3) krátký výrok o reprodukční toxicitě ve studiích na zvířatech.

Oddíl 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Všechny země s výjimkou Německa a Rakouska schválily nebo zavádějí text oddílu 4.7 přijatý v rámci evropského postupu vypracování společného znění CSP. Text obsažený ve znění informací o přípravku v Německu a Rakousku doporučuje opatrnost zejména při zahajování léčby, během úpravy dávkování, při změně léčby a v případě současné konzumace alkoholu. Držitel rozhodnutí o registraci se však domnívá, že text CSP přijatý v navrženém sjednoceném souhrnu údajů o přípravku tento bod dostatečně pokrývá, a výbor CHMP jej podporuje.

Oddíl 4.8 – Nežádoucí účinky

Výbor CHMP přijal znění oddílu 4.8 navržené držitelem rozhodnutí o registraci, které je v souladu s hlavním bezpečnostním profilem, jenž byl přijat dne 18. května 2009 během postupu společného vypracování periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti DK/H/PSUR/0007/001. Výbor CHMP navíc doporučil, aby byl do oddílu začleněn také extrapyramidový syndrom (EPS), neboť se o něm diskutovalo již během postupu společného vypracování PSUR, který byl ukončen v květnu 2009, a očekává se další přezkoumání během hodnocení druhého postupu společného vypracování PSUR, jenž je naplánován na květen 2011.

Oddíl 4.9 – Předávkování

Všechny země používají přesné znění textu oddílu 4.9 vytvořeného v rámci evropského postupu společného vypracování CSP nebo podobný text. Výbor CHMP přijal znění oddílu 4.9 navržené držitelem rozhodnutí o registraci, které je v souladu s hlavním bezpečnostním profilem, jenž byl přijat během postupu společného vypracování periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti DK/H/PSUR/0007/001 a dokončen dne 18. května 2009.

Oddíl 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Informace týkající se farmakologie a způsobu účinku jsou ve všech členských státech EU víceméně shodné.

Co se týká účinnosti amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHs), považovaly se výsledky studie CAMELOT (Porovnání amlodipinu s enalapilem ve schopnosti omezit výskyt případů trombózy, *Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) za přijatelné a držitel rozhodnutí o registraci začlenil do tohoto oddílu na základě doporučení výboru CHMP přepracovanou tabulku s údaji ze skupiny pacientů léčených enalapilem a rovněž kompletní soubor složek sloučeného cílového parametru.

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s odstraněním souhrnu založeného na výsledcích studie PREVENT (Prospektivní randomizovaná studie hodnocení cévních účinků přípravku Norvasc, *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*), neboť výbor CHMP měl za to, že tato studie byla interpretována nad míru, a neměla by se proto do oddílu začleňovat.

Pokud jde o použití amlodipinu u pacientů se srdečním selháním, jsou popsány studie PRAISE (Prospektivní randomizované hodnocení přežití při užívání amlodipinu, *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*) a PRAISE-2. Tyto studie kontrolované placebem prokázaly, že mezi amlodipinem a placebem není žádný rozdíl v mortalitě z jakýchkoli příčin. Zdá se však, že se u této populace objevil zvýšený výskyt plicního edému jakožto nežádoucí příhody.

V tomto oddíle je rovněž popsána studie ALLHAT (Studie léčby antihypertenzivy a léky snižujícími hladinu tuků k prevenci infarktu myokardu, *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), což byla rozsáhlá, randomizovaná kontrolovaná studie, která poskytla značné množství údajů o mortalitě a morbiditě. Studie ALLHAT, která srovnávala novější léčivé přípravky amlodipin či lisinopril (ACE-inhibitor) jakožto léčbu první volby s thiazidovým diuretikem, chlorthalidonem, při mírné až středně závažné hypertenzi, prokázala, že amlodipin měl účinky srovnatelné s účinky diuretik (zavedený standard) na kardiovaskulární příhody u všech podskupin pacientů.

Navrhovaný sjednocený text týkající se užití u dětí byl schválen při pediatrickém postupu podle článku 45 NL/W/0002/pdWS/001, který byl dokončen dne 21. října 2009, a výbor CHMP jej považoval za přijatelný.

Oddíl 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Základní texty týkající se farmakokinetických vlastností v souhrnech údajů o přípravku Norvasc schválených na vnitrostátní úrovni jsou podpořeny údaji předloženými v žádosti o udělení rozhodnutí o registraci a jsou podobné navrhovanému sjednocenému znění souhrnu údajů o přípravku, nebo se s ním shodují.

Nicméně údaje získané z otevřené studie, která hodnotila bezpečnost a farmakokinetický profil perorálního amlodipinu u pacientů se stabilní chronickou jaterní insuficiencí (n=12) v porovnání se skupinou zotavujících se jedinců bez postižení jater (n=8), byly považovány za málo kvalitní, a výbor CHMP byl proto toho názoru, že souhrn studie by se neměl v tomto oddíle souhrnu údajů o přípravku uvádět. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s vyloučením souhrnu této studie a s pouhým uvedením skutečnosti, že jsou k dispozici jen velmi omezené klinické údaje a že pacienti s postižením jater měli sníženou clearance amlodipinu, což vedlo k prodloužení poločasu a zvýšení AUC.

U pacientů se závažným poškozením jater nebyla farmakokinetika amlodipinu studována.

Navrhovaný text oddílu 5.2 sjednoceného souhrnu údajů o přípravku týkající se použití u dětí je text, který byl schválen při pediatrickém postupu podle článku 45. Text pojednávající o použití u starších pacientů je rovněž podobný u všech vnitrostátně schválených souhrnů údajů o přípravku pro amlodipin v EU, v souladu s CSP.

Oddíl 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výbor CHMP považoval navrhované sjednocené znění oddílu 5.3 souhrnu údajů o přípravku, které obsahovalo stručné souhrny týkající se reprodukční toxicity, karcinogeneze a mutagenese, za přijatelné.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k přezkoumání bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Norvasc a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace součástí přílohy III.