

LIITE II

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVEDON, MYyntIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Norvasc ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Norvasc (amlodipiini) on dihydropyridiiniiniryhmän kalsiumioniantagonisti. Amlodipiini vähentää myokardiaalista iskemiaa laajentamalla sepelvaltimoita, parantamalla hapen kulkeutumista sydämeen ja alentamalla perifeeristä vastusta (jälkikuormitusta), mikä vähentää myokardiaalista hapenkulutusta.

Koska edellä mainitun tuotteen myyntilupaa koskevat kansalliset päätökset eroavat toisistaan eri jäsenvaltioissa, Pfizer Limited teki (kansallisten myyntiluvan haltijoiden puolesta) Euroopan lääkevirastolle virallisen pyynnön muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta virallisesta menettelystä, jonka tarkoituksena on yhdenmukaistaa kansallisten menettelyjen kautta EU:n jäsenvaltioissa hyväksytyt edellä mainitun valmisteiden valmisteyhteenvedot.

- **Laatuongelmat**

Osana lausuntomenettelyä myyntiluvan haltija päätti samalla yhtenäistää Norvascin ja muiden kauppanimien laatua koskevan aineiston.

Yhtenäistetty aineisto toimitettiin vaikuttavasta aineesta (amlodipiinibesylaatti) ja seuraavista tätä ainetta sisältävistä valmisteista: Norvasc 5 mg:n ja 10 mg:n tabletit, Norvasc 5 mg:n ja 10 mg:n kapselit.

Aineiston yhtenäistäminen tapahtui ottamalla käyttöön soveltuvuustodistus Euroopan farmakopean (CEP) vaatimusten mukaisesti. CEP-sertifioitu amlodipiinibesylaatti on ainoa tablettien ja kapselien valmistuksessa käytettävä vaikuttavan aineen lähde.

Tablettien ja kapseleiden kehittämistä, valmistusta ja valvontaa koskevat tiedot on esitetty hyväksyttävästi. Tehtyjen testien tulosten perusteella keskeiset laatuominaisuudet ovat riittävän yhdenmukaisia, minkä perusteella voidaan päätellä, että nämä valmisteet ovat teholtaan hyväksyttäviä ja yhtenäisiä.

Säilyvyysajan tueksi on esitetty asianmukaiset stabiiliteettia koskevat tiedot sekä tableteista että kapseleista. Säilytysohje ”Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa” on lisätty kapseleiden valmistetietoihin. Säilytysohje ”Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa” on lisätty tablettien valmistetietoihin.

- **Tehokkuus ja turvallisuus**

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Pääkäyttöaiheet angiina ja verenpainetauti on hyväksytty kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Erityiskäyttöaihe vasospastinen (Prinzmetal) angiina on hyväksytty kaikissa EU:n jäsenvaltioissa lukuun ottamatta Tanskaa, Islantia, Norjaa ja Ruotsia. Lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotettuja käyttöaiheita (verenpainetauti, krooninen vakaa angina pectoris ja vasospastinen (Prinzmetal) angiina) koskevat tiedot ovat hyväksyttäviä, ja seuraava myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto hyväksyttiin:

Hypertensio

Krooninen vakaa angina pectoris

Vasospastinen (Prinzmetal) angiina

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Annostusohjeet (myös enimmäisannos) yhtenäistetään kaikissa EU-maissa. Kaikki maat suosittelevat aikuisille aloitusannosta 5 mg, jota voidaan lisätä enintään 10 mg:aan. Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan alkuperäisen hakemuksen mukana toimittamat tiedot tukevat ehdotettua tekstiä.

Useimmissa, muttei kaikissa, maissa on käytössä annostusta koskevia suosituksia, kun valmistetta käytetään yhdessä verenpainelääkkeiden kanssa. Vain Itävallassa, Kyproksessa ja Kreikassa on käytössä maininta käytöstä yhdessä rasisusrintakipulääkkeiden kanssa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että yhdistelmähoito kahdella ja viime aikoina jopa kolmella verenpainelääkkeellä on yleinen käytäntö, koska sitä suositellaan kansainvälisissä verenpaineen hoito-ohjeissa. Myös yhdistelmähoidon muiden rasisusrintakipulääkkeiden kanssa katsottiin olevan hyväksyttävää, ja siitä on asianmukainen maininta valmisteyhteenvedon tässä osassa.

Myyntiluvan haltijalla ei tällä hetkellä ole EU:ssa hyväksyttyä annosmuotoa, josta saataisiin 2,5 mg amlodipiinia lapsipotilailla käyttöä varten. Uurteellisen 5 milligramman tabletin rikkomista ei ollut hyväksytty eikä siitä ollut toimitettu hakemusta missään EU-maassa tämän 30 artiklan mukaisen menettelyn alkuun mennessä. Tämän vuoksi asian ei katsottu kuuluvan tähän menettelyyn.

Käyttö iäkkäillä tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on jo yhtenäistetty valtaosassa EU:n jäsenvaltioita. Useimmissa maissa iäkkäille potilaille suositellaan tavallisia aikuisten annoksia ilman lisäehtoja. Tavallisia aikuisten annoksia suositellaan myös potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Puoliintumisaika oli maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pitempi kuin potilailla, joiden maksa on terve. Myös AUC-arvo oli suurempi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden maksa on terve. Annossuosituksia ei ole määritelty, minkä vuoksi myyntiluvan haltija katsoi aiheelliseksi kehottaa noudattamaan varovaisuutta annettaessa amlodipiinia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Vasta-aiheita koskeva kohta noudattaa keskeistä turvallisuusprofiilia (CSP), joka hyväksyttiin 18.5.2009 päättyneessä säännöllisten turvallisuuskatsauksien (PSUR) työnjakomenettelyssä DK/H/PSUR/0007/001. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että kohta 4.3 voidaan hyväksyä myyntiluvan haltijan ehdottamassa sanamuodossa.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan myyntiluvan haltijan ehdottaman sanamuodon:

Amlodipiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- *yliherkkyys dihydropyridiinin johdannaisille, amlodipiinille tai apuaineille*
- *vaikea hypotensio*
- *sokki (mukaan lukien kardiogeeninen sokki)*
- *vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esimerkiksi korkean asteen valtimostenosi)*
- *hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.*

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ehdotetussa yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa oleva maininta amlodipiinin käytöstä lapsilla perustuu 45 artiklan mukaisen pediatriasia tietoja koskevan menettelyn tulokseen, ja se lisättiin kohtaan 4.2, joka sisältää annossuosituksen 6–17-vuotiaille lapsille.

Lääkevalmistekomitea totesi, että kohta 4.4 noudattaa keskeistä turvallisuusprofiilia (CSP), joka hyväksyttiin 18.5.2009 päättyneessä säännöllisten turvallisuuskatsauksien (PSUR) työnjakomenettelyssä DK/H/PSUR/0007/001. Lääkevalmistekomitea hyväksyi kuitenkin annostusta koskevan tarkennuksen, jossa suositellaan noudattamaan varovaisuutta annettaessa valmistetta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä aiheesta on saatavana vain vähän tietoa. Lääkevalmistekomitean suositus lisättiin tähän kohtaan.

Lisäksi kohtaan lisättiin varoitus, joka koskee potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta, sekä yleinen maininta siitä, että kalsiumkanavan salpaajat voivat tulevaisuudessa lisätä sydän- ja verisuoniperäisten tapahtumien sekä kuolleisuuden riskiä potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan ehdottamassa valmisteyhteenvedossa on riittävä maininta amlodipiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta verenpainelääkkeiden kanssa. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, etteivät myyntiluvan haltijan toimittamat julkaistut tiedot tue riittävästi väitettä yhteisvaikutusten puuttumisesta steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, antibioottien ja suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden kanssa, koska tietoja ei ole otettu varta vasten suunnitelluista farmakokineettisistä tutkimuksista tai yhteisvaikutustutkimuksista. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä tiedot tulee poistaa kohdasta 4.5.

Kohta 4.6: Raskaus ja imetys

Kaikki maat ovat hyväksyneet tai ottaneet käyttöön ehdotetussa valmisteyhteenvedossa hyväksytyn EU:n työnjaon keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) mukaisen kohdan 4.6 tekstin.

Lääkevalmistekomitea suosittelee kuitenkin joitakin muutoksia raskautta ja fertiliteettiä koskeviin kohtiin. Useissa julkaisuissa on ollut tietoja ihmisillä ja eläimillä tehdyissä kokeissa havaituista sperman poikkeavuuksista. Tämän vuoksi myyntiluvan haltija lisäsi fertiliteettiä koskevaan kohtaan maininnan, että vaikka kliiniset tiedot amlodipiinin mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen ovat riittämättömät, yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa on havaittu haittavaikutuksia uroksen hedelmällisyyteen.

Myyntiluvan haltija lisäsi myös lyhyen maininnan eläintutkimuksissa havaitusta lisääntymistoksisuudesta raskautta koskevaan kohtaan (ja ristiviitteen kohtaan 5.3) lääkevalmistekomitean suosituksen mukaisesti.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kaikki maat Saksaa ja Itävaltaa lukuun ottamatta ovat hyväksyneet tai ottaneet käyttöön EU:n työnjaon keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) mukaisen kohdan 4.7 tekstin. Saksassa ja Itävallassa valmistetietoihin lisätyissä teksteissä suositellaan noudattamaan varovaisuutta erityisesti hoidon alussa, annosta muutettaessa, hoitoa vaihdettaessa ja nautittaessa alkoholia samanaikaisesti valmisteiden käytön kanssa. Myyntiluvan haltija katsoo kuitenkin, että ehdotettuun yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon sisällytetty keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) mukainen teksti kattaa tämän aiheen, ja lääkevalmistekomitea puoltaa tätä näkemystä.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan kohtaan 4.8 ehdottaman sanamuodon, joka on säännöllisten turvallisuuskatsauksien (PSUR) työnjakomenettelyssä DK/H/PSUR/0007/001 18.5.2009 hyväksytyn keskeisen turvallisuusprofiilin mukainen. Lisäksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että kohtaan lisätään myös maininta ekstrapyramidaalisesta oireyhtymästä (EPS), koska EPS:stä oli jo keskusteltu toukokuussa 2009 päättyneessä säännöllisten turvallisuuskatsauksien työnjakomenettelyssä ja koska asiaa odotetaan arvioitavan edelleen toisessa säännöllisten turvallisuuskatsauksien työnjakomenettelyssä, joka on suunniteltu pidettäväksi toukokuussa 2011. Myyntiluvan haltija hyväksyi lääkevalmistekomitean ehdottaman EPS:ää koskevan maininnan lisäyksen.

Kohta 4.9: Yliannostus

Kaikissa maissa noudatetaan tarkalleen EU:n työnjaon keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) mukaista kohdan 4.9 tekstiä tai vastaavaa tekstiä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan kohtaan 4.9 ehdottaman sanamuodon, joka on 18.5.2009 päättyneessä säännöllisten turvallisuuskatsauksien (PSUR) työnjakomenettelyssä DK/H/PSUR/0007/001 hyväksytyn keskeisen turvallisuusprofiilin mukainen.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Farmakologiaa ja vaikutustapaa koskevat tiedot ovat laajalti yhdenmukaiset kaikissa EU:n jäsenvaltioissa.

CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) -tutkimuksen tulokset katsottiin hyväksyttäväksi arvioitaessa amlodipiinin tehokkuutta kliinisten tapahtumien ehkäisemisessä sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Myyntiluvan haltija lisäsi tähän kohtaan lääkevalmistekomitean ehdotuksen mukaan tarkistetun taulukon, jossa on tietoja enalapriilihoitoryhmästä, sekä täydelliset tiedot yhdistelmätulokseen vaikuttaneista tekijöistä.

Myyntiluvan haltija päätti poistaa yhteenvedon, joka perustui PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) -tutkimuksen tuloksiin, koska lääkevalmistekomitea katsoi, että tätä tutkimusta oli tulkittu virheellisesti, eikä sitä siksi pitäisi mainita.

Amlodipiinin käyttöä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käsittelevässä kohdassa kuvataan tutkimuksia PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) ja PRAISE-2. Nämä lumelääkekontrolloidut tutkimukset osoittivat, ettei amlodipiinin ja lumelääkkeen välillä ole eroa kaikista syistä johtuvassa kuolleisuudessa. Keuhkoedeeman esiintyvyys haittavaikutuksena näytti kuitenkin lisääntyvän tässä potilasjoukossa.

Tässä kohdassa kuvataan myös ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) -tutkimusta, joka oli laaja, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus, josta saatiin kattavia tietoja kuolleisuudesta ja sairastavuudesta. ALLHAT-tutkimus, jossa verrattiin uudempiä lääkkeitä, kuten amlodipiinia tai lisinopriilia (ACE-estäjä) ensisijaisina hoitoina tiatsididiureettiin tai klortalidoniin lievän tai kohtalaisen verenpainetaudin hoidossa, osoitti, että amlodipiinin vaikutukset olivat verrattavissa diureettien (vakiohoito) vaikutuksiin sydän- ja verisuoniperäisten tapahtumien hoidossa kaikissa potilasalaryhmissä.

Ehdotettu yhtenäistetty teksti valmisteen käytöstä lapsilla on hyväksytty 45 artiklan mukaisessa pediatriasia tietoja koskevassa menettelyssä NL/W/0002/pdWS/001, joka päättyi 21.10.2009, ja lääkevalmistekomitea katsoi tämän tekstin olevan hyväksyttävä.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Myyntilupahakemuksen mukana toimitetut tiedot tukevat EU:n jäsenvaltioiden kansallisissa Norvascia koskeissa valmisteyhteenvedoissa käytettäviä, farmakokineettisiä ominaisuuksia koskevia perustekstejä, ja ne ovat samankaltaisia tai identtisiä ehdotetun yhtenäistetyt valmisteyhteenvedon tekstin kanssa.

Yhdestä avoimesta tutkimuksesta saatujen tietojen laadun katsottiin kuitenkin olevan heikko. Tässä avoimessa tutkimuksessa arvioitiin suun kautta otettavan amlodipiinin turvallisuutta ja farmakokineettistä profiilia potilailla, joilla on vakaa krooninen maksan vajaatoiminta (n = 12), verrattuna ryhmään toipuvia koehenkilöitä, joilla ei ole maksan vajaatoimintaa (n = 8). Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei tätä tutkimusta koskevaa yhteenvetoa pidä säilyttää valmisteyhteenvedon tähän kohtaan. Myyntiluvan haltija suostui poistamaan tämän tutkimuksen yhteenvedon ja jättämään jäljelle vain maininnan siitä, että käytettävissä on hyvin rajallisia kliinisiä tietoja ja että potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, amlodipiinin puhdistuma pienenee, mikä pidentää puoliintumisaikaa ja nostaa AUC-arvoa.

Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Ehdotetun yhtenäistetyin valmisteyhteenvedon kohdan 5.2 teksti, joka koskee käyttöä lapsilla, on 45 artiklan mukaisen pediatriasia tietoja koskevan menettelyn mukainen teksti. Myös valmisteiden käyttöä iäkkäillä potilailla koskeva teksti on samankaltainen kaikkien EU-maiden kansallisissa amlodipiinia koskevissa valmisteyhteenvedoissa keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) mukaisesti.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkevalmistekomitea katsoi ehdotetun yhtenäistetyin valmisteyhteenvedon sanamuodon olevan hyväksyttävä kohdassa 5.3, joka sisältää lyhyen yhteenvedon lisääntymistoksikologiasta, karsinogeneesistä ja mutageneesistä.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkkinnat ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyin tieteellisen keskustelun pohjalta,

CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkkinnat ja pakkausseloste esitetään Norvascilla ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.