

II. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS
KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG ÉS A
BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

A Norvasc és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Norvasc (amlodipin) a dihidro-piridin csoportba tartozó kalciumion-antagonista. Az amlodipin a fő koszorúerek tágítása, a szív oxigénellátásának javítása és a perifériás ellenállás (utóterhelés) csökkentése révén enyhíti a szívizom-ischaemiát, csökkentve a szívizom oxigénfelhasználását.

Mivel a tagállamok a fenti termék engedélyezését illetően eltérő nemzeti határozatokat hoztak, a Pfizer Limited (a forgalomba hozatali engedélyek nemzeti jogosultjai nevében) értesítette az EMA-t a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos beterjesztésről, hogy feloldják a fent említett termékre vonatkozóan nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások eltéréseit, és így módon az EU egész területén harmonizálják annak alkalmazási előírásait.

• **Minőségi kérdések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja élt a lehetőséggel, hogy a beterjesztési eljárás részeként harmonizálja a Norvasc és kapcsolódó nevek minőségére vonatkozó dokumentációt.

A hatóanyagra (amlodipin-beszilát) és az említett anyagot tartalmazó termékekre vonatkozóan – Norvasc 5 mg és 10 mg tabletta, Norvasc 5 mg és 10 mg kapszula – harmonizált dokumentációt nyújtottak be.

A hatóanyagra vonatkozó dokumentáció harmonizálását az Európai Gyógyszerkönyv szerinti alkalmassági tanúsítvány (CEP) bevezetésével valósították meg. A CEP-tanúsítvánnyal rendelkező amlodipin-beszilát lesz a tabletták és kapszulák gyártása során felhasznált egyetlen hatóanyagforrás.

A tabletták és kapszulák fejlesztésére, gyártására és ellenőrzésére vonatkozó információkat kielégítő módon ismertették. Az elvégzett tesztek eredményei a termék lényeges minőségi jellemzőinek kielégítő következetességét és egységességét jelzik, és ezek alapján az a következtetés vonható le, hogy e termékek minden bizonnyal kielégítő és egységes teljesítményt nyújtanak.

A felhasználhatósági időtartamot mind a tabletták, mind a kapszulák esetében mérvadó stabilitási adatokkal támasztották alá. A kapszulák terméktájékoztatójába az alábbi, tárolásra vonatkozó óvintézkedést illesztették be: „Legfeljebb 30°C-on tárolandó.” A tabletták terméktájékoztatójába az alábbi, tárolásra vonatkozó óvintézkedést illesztették be: „Legfeljebb 25°C-on tárolandó.”

• **Hatásossági és biztonságossági kérdések**

4.1 pont - Terápiás javallatok

Az anginára és magas vérnyomásra vonatkozó elsődleges javallatot az EU összes tagállamában engedélyezték. A vazospasztikus (Prinzmetal-) anginára vonatkozó specifikus javallatot valamennyi EU-tagállamban engedélyezték; kivétel ez alól Dánia és Svédország, illetve a javallatot Izlandon és Norvégiában sem engedélyezték. A magas vérnyomásra, krónikus stabil angina pectorisra és vazospasztikus (Prinzmetal-) anginára vonatkozóan javasolt javallatokat alátámasztó adatokat a CHMP elfogadhatónak ítélte, és elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alábbi megfogalmazást:

„Magas vérnyomás

Krónikus stabil angina pectoris

Vazospasztikus (Prinzmetal-) angina”

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

Az adagolásra vonatkozó útmutatást (így a legnagyobb adagot is) az összes EU-országban harmonizálták. A felnőttek számára javasolt kezdő adag minden országban 5 mg, amely legfeljebb 10 mg-ra emelhető. A CHMP véleménye az volt, hogy a kezdeti kérelemben benyújtott adatok alátámasztják a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveget.

Nem az összes, de a legtöbb országban adagolási ajánlások vannak érvényben a vérnyomáscsökkentő termékekkel kombinációban végzett alkalmazásra. Csak Ausztriában, Cipruson és Görögországban van érvényben angina elleni szerekkel végzett alkalmazásra vonatkozó kijelentés. A CHMP egyetértett azzal, hogy a két, illetve újabban akár három vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel végzett kombinációs terápia elterjedt gyakorlat, mivel azt a magas vérnyomás kezelésére vonatkozó iránymutatások nemzetközi szinten javasolják. Az angina elleni egyéb gyógyszerekkel végzett kombinációs terápiát szintén elfogadhatónak ítélték, és ezt az alkalmazási előírásnak ebben a pontjában megfelelően szerepeltetik.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja jelenleg nem rendelkezik az EU-ban engedélyezett olyan adagolási formával, amely a gyermekkorú betegpopulációban alkalmazva 2,5 mg amlodipin bevitelét biztosítja. Mivel a törővonallal ellátott 5 mg-os tabletták törhetőségét az EU-ban a 30. cikk szerinti betérjesztési eljárás kezdetéig sehol nem engedélyezték, illetve nem nyújtották be, úgy tekintették, hogy ez kívül esik az említett eljárás hatályán.

Az idős és vesekárosodásban szenvedő betegeknél végzett alkalmazást az EU tagállamainak túlnyomó többségében már összehangolták. A legtöbb országban normál felnőtt adagokat javasolnak az idős betegeknél, külön megjelölés nélkül. Az idősek és a vesekárosodásban szenvedő betegek esetében szintén normál felnőtt adagokat javasolnak.

A májkárosodásban szenvedő betegeknél a felezési idő hosszabb volt, mint az ilyen problémát nem mutató betegek esetében. Ezenfelül a görbe alatti terület (AUC) a májkárosodásban szenvedő betegek esetében meghaladta az ilyen problémát nem mutató betegeknél megfigyelt értéket. Adagolásra vonatkozó ajánlásokat nem állapítottak meg, így a forgalomba hozatali engedély jogosultja megfelelőnek ítélte azt, hogy körültekintésre int az amlodipin májkárosodásban szenvedő betegeknél végzett alkalmazása terén.

4.3 pont - Ellenjavallatok

Az ellenjavallatokról szóló pont összhangban áll a 2009. május 18-án lezárult, DK/H/PSUR/0007/001 PSUR munkamegosztó eljárás során elfogadott biztonságossági alapprofillal (CSP). A CHMP ezért egyetértett azzal, hogy a 4.3 pont a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szövegezéssel elfogadható.

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alábbi megfogalmazással:

„Az amlodipin ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknél az alábbiak állnak fenn:

- *dihidro-piridin-származékokkal, amlodipinnel vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.*
- *súlyos alacsony vérnyomás.*
- *sokk (beleértve a szíveredetű sokkot).*
- *a bal kamra kiáramlási pályájának akadályozottsága (pl. nagyfokú aortaszűkület).*
- *akut szívizominfarktust követő, hemodinamikailag instabil szívelégtelenség.”*

4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az amlodipin gyermekeknél végzett alkalmazására vonatkozóan a javasolt harmonizált alkalmazási előírásban szereplő szöveg a 45. cikk szerinti gyermekgyógyászati eljárás kimenetelén alapul, amely a 4.2 pontban szerepel, ahol a 6–17 éves korú gyermekekre nézve találhatók adagolásra vonatkozó ajánlások.

A CHMP megállapította, hogy a 4.4 pont összhangban áll a 2009. május 18-án lezárult, DK/H/PSUR/0007/001 PSUR munkamegosztó eljárás során elfogadott CSP-vel. Mindazonáltal a CHMP részletesebb tájékoztatást fogadott el az adagolásról, amely a májkárosodásban szenvedő betegeknek körültekintésre int, azon az alapon, hogy igen korlátozott adatok állnak rendelkezésre; a fenti tájékoztatást beillesztették ebbe a pontba.

Ezenfelül beillesztettek egy elővigyázatossági figyelmeztetést a szívelégtelenségben szenvedő betegekről, valamint egy általános figyelmeztetést arról, hogy a kalciumcsatorna-gátló szerek a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek növelhetik a későbbi szív-ér rendszeri események és a halálozás kockázatát.

4.5 pont – Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A CHMP azon az állásponton volt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírás megfelelően foglalkozik az amlodipin más vérnyomáscsökkentő szerekkel fellépő potenciális kölcsönhatásaival. A CHMP álláspontja azonban az volt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, közölt adatok nem elegendők azon kijelentés alátámasztására, hogy nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel, antibiotikumokkal és szájon át alkalmazott vércukorszint-csökkentő szerekkel nem alakul ki kölcsönhatás, mivel ezek nem célzottan megtervezett farmakokinetikai/gyógyszerkölsönhatásokra irányuló vizsgálatokból származnak.

A CHMP álláspontja ezért az volt, hogy ezt az információt ki kell zárni a 4.5 pontból.

4.6 pont - Terhesség és szoptatás

Minden ország az uniós munkamegosztó eljárás szerinti CSP 4.6 pontra nézve elfogadott szövegét hagyta jóvá vagy alkalmazza, amelyet elfogadtak a javasolt alkalmazási előírásban.

A CHMP azonban néhány módosítást javasolt a terhességről és termékenységről szóló pontokat illetően. Mivel humán és állatokon végzett vizsgálatok alapján több publikáció született az ondó rendellenességeiről, a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a termékenységről szóló pont naprakésszé tételével, kijelentve, hogy bár a klinikai adatok nem elegendők az amlodipin termékenységre gyakorolt lehetséges hatását tekintve, *egy patkányokon végzett vizsgálatban a hím egyedek termékenységét érintő nemkívánatos hatásokat észleltek.*

A CHMP ajánlására válaszolva a forgalomba hozatali engedély jogosultja az állatokon végzett vizsgálatokban megfigyelt reprodukív toxicitásra vonatkozóan szintén rövid figyelmeztetést (és az 5.3 pontra mutató keresztívatkozást) illesztett be a terhességről szóló pontba.

4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Németország és Ausztria kivételével minden ország az uniós munkamegosztó eljárás szerinti CSP 4.7 pontra nézve elfogadott szövegét hagyta jóvá vagy alkalmazza. A német és osztrák terméktájékoztató szövegekben szerepeltetett szöveg különösen a kezelés kezdetén, az adagolás módosításakor, terápiaváltáskor és egyidejű alkoholfogyasztás esetén javasol körültekintést. A forgalomba hozatali engedély jogosultja mindazonáltal úgy gondolja, hogy a javasolt harmonizált alkalmazási előírásban elfogadott CSP-szöveg megfelelően lefedi ezt a pontot, és ezt a CHMP is támogatja.

4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a 4.8 pontra vonatkozóan javasolt szöveget, amely összhangban áll a 2009. május 18-án lezárt, DK/H/PSUR/0007/001 PSUR munkamegosztó eljárás során elfogadott biztonságossági alapprofillal. A CHMP ezenfelül azt javasolta, hogy az extrapiramidális szindrómát (EPS) is szerepeltessék, mivel az EPS-t a 2009 májusában lezárt PSUR munkamegosztó eljárás keretében már megvitatták, és a 2011 májusára tervezett második PSUR munkamegosztó eljárás értékelése során várhatóan további felülvizsgálatot fognak végezni. A forgalomba hozatali engedély elfogadta az EPS CHMP által javasoltak szerinti szerepeltetését.

4.9 pont - Túladagolás

Minden ország az uniós munkamegosztó eljárás szerinti CSP 4.9 pontra vonatkozó pontos szövegét vagy hasonló szöveget követ. A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a 4.9 pontra vonatkozóan javasolt szöveget, amely összhangban áll a 2009. május 18-án lezárt, DK/H/PSUR/0007/001 PSUR munkamegosztó eljárás során elfogadott biztonságossági alapprofillal.

5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok

A farmakológiáról és hatásmechanizmusról szóló információ nagyrészt összhangban áll az uniós tagállamok körében.

Az amlodipin koszorúér-betegségben (CAD) szenvedő betegeknél fellépő klinikai események megelőzése terén mutatkozó hatásosságát illetően a CAMELOT vizsgálat (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – amlodipin és enalapril összehasonlítása a trombózis előfordulásának korlátozása terén) eredményeit elfogadhatónak tekintették, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja a CHMP javaslatának megfelelően egy felülvizsgált táblázatot illesztett ebbe a pontba, amely az enalaprilrel kezelt ágra, valamint az összetett kimenetel összetevőinek teljes készletére vonatkozó adatokat tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a PREVENT vizsgálat (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial – a Norvasc érrendszeri hatásait értékelő prospektív, randomizált vizsgálat) eredményein alapuló összefoglaló törlésével, mivel a CHMP álláspontja az volt, hogy ennek a vizsgálatnak túlzott jelentőséget tulajdonítottak, és ezért az nem szerepeltetendő.

Ami az amlodipin szívégtelenségben szenvedő betegeknél végzett alkalmazását illeti, a PRAISE vizsgálat (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation – az amlodipin melletti túlélést értékelő prospektív, randomizált vizsgálat) és a PRAISE-2 vizsgálat leírását szerepeltetik. Ezek a placebokontrollos vizsgálatok azt mutatták, hogy az összehalálózást tekintve nem volt különbség az amlodipin és a placebo között. Ebben a betegpopulációban azonban a jelek szerint nagyobb volt a tüdőödéma mint nemkívánatos esemény incidenciája.

Az ALLHAT vizsgálatot (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – a szívroham megelőzését szolgáló vérnyomáscsökkentő és lipidszintcsökkentő kezelés vizsgálata), amely a halálózásról és morbiditásról kiterjedt adatokat nyújtó nagy, randomizált, kontrollos vizsgálat volt, szintén ismertetik ebben a pontban. Az ALLHAT, amely újabb gyógyszeres terápiákat: elsővonalbeli kezelésként alkalmazott amlodipint vagy lizinopril (ACE-gátló) klórtalidonnal, egy tiazid-diuretikummal hasonlított össze enyhe/középsúlyos magas vérnyomás terén, azt igazolta, hogy az amlodipin a betegek összes alcsoportjában a diuretikumokhoz (bevett standardhoz) hasonló hatást fejtett ki a szív-ér rendszeri eseményekre.

A gyermekeknél történő alkalmazásra vonatkozóan javasolt harmonizált szöveget a 45. cikk szerinti, 2009. október 21-én lezárt NL/W/0002/pdWS/001 gyermekgyógyászati eljárás keretében fogadták el, és azt a CHMP elfogadhatónak tekintette.

5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok

A Norvasc uniós nemzeti alkalmazási előírásaiban a farmakokinetikai tulajdonságokról szóló alapvető szövegeket a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemmel benyújtott adatok támasztják alá, és azok a javasolt harmonizált alkalmazási előírásban szereplő szöveghez hasonlóak vagy azzal megegyeznek.

A szájon át adott amlodipin biztonságosságát és farmakokinetikai profilját stabil krónikus májelégtelenségben szenvedő betegeknél (n=12) májkárosodásban nem szenvedő, lábadozó betegekkel (n=8) összehasonlítva értékelő, nyílt vizsgálatból származó adatokat azonban elégtelen minőségűnek tekintették, és a CHMP álláspontja az volt, hogy e vizsgálat összefoglalását ne szerepeltessék az alkalmazási előírás e pontjában. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy e vizsgálat összefoglalását ne szerepeltessék, mindössze azt a kijelentést tüntetve fel, hogy igen korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre, és a májkárosodásban szenvedő betegeknél kisebb az amlodipin clearance-e, ami hosszabb felezési időt és az AUC növekedését eredményezi.

Az amlodipin farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A harmonizált alkalmazási előírás 5.2 pontjára vonatkozóan a gyermekeknél történő alkalmazásra nézve javasolt szöveg a 45. cikk szerinti gyermekgyógyászati eljárás során elfogadott szöveg. Az időseknél végzett alkalmazásról szóló és a CSP-nek megfelelő szöveg szintén hasonló az amlodipin uniós nemzeti alkalmazási előírásaiban.

5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A CHMP elfogadhatónak ítélte a harmonizált alkalmazási előírás 5.3 pontra vonatkozóan javasolt szövegét, amely rövid összefoglalókat tartalmaz a reprodukív toxicitásról, illetve a rákkeltő és mutagén hatásokról.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Norvasc-ra és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.