

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E
DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO, PRESENTATA DALL'AGENZIA EUROPEA PER I
MEDICINALI**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Norvasc e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Norvasc (amlodipina) è un antagonista degli ioni calcio del gruppo delle diidropiridine. L'amlodipina riduce l'ischemia miocardica attraverso la dilatazione delle principali arterie coronariche, migliorando l'afflusso di ossigeno al cuore, e attraverso la riduzione della resistenza periferica (afterload), riducendo il consumo miocardico di ossigeno.

In seguito alle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione del suddetto prodotto, Pfizer Limited (per conto dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionali) ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE al fine di risolvere le divergenze tra gli SPC autorizzati a livello nazionale per il suddetto prodotto e, in tal modo, armonizzare i diversi SPC nell'UE.

• Questioni qualitative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha colto l'opportunità per armonizzare il dossier sulla qualità per Norvasc e denominazioni associate nell'ambito della procedura di deferimento.

Il dossier armonizzato è stato fornito per il principio attivo (amlodipina besilato) e per i prodotti contenenti tale principio: Norvasc 5 mg e 10 mg compresse, Norvasc 5 mg e 10 mg capsule.

L'armonizzazione del dossier per il principio attivo è stata conseguita con la presentazione di un Certificato di conformità ai requisiti della Farmacopea europea (CEP). Il CEP ha certificato che l'amlodipina besilato è l'unica fonte del principio attivo che deve essere utilizzata per la produzione di compresse e capsule.

Sono state presentate informazioni esaurienti in merito alla messa a punto, alla produzione e al controllo delle compresse e delle capsule. I risultati dei test eseguiti rivelano che importanti caratteristiche di qualità del prodotto evidenziano un livello soddisfacente di coerenza e uniformità e pertanto si può evincere che questi prodotti dovrebbero fornire risultati soddisfacenti e omogenei.

Sia per le compresse che per le capsule, la conservazione è supportata da pertinenti dati di stabilità. La precauzione per la conservazione "Non conservare a temperatura superiore a 30°C" è inclusa nelle informazioni sul prodotto delle capsule. La precauzione per la conservazione "Non conservare a temperatura superiore a 25°C" è inclusa nelle informazioni sul prodotto delle compresse.

• Questioni relative all'efficacia e alla sicurezza

Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

L'indicazione primaria di angina e ipertensione è approvata in tutti gli Stati membri dell'UE. L'indicazione specifica per l'angina vasospastica (di Prinzmetal) è approvata in tutti gli Stati membri dell'UE, ad eccezione di Danimarca, Islanda, Norvegia e Svezia. I dati a sostegno delle indicazioni proposte di ipertensione, angina pectoris stabile cronica e angina vasospastica (di Prinzmetal) sono state considerate accettabili dal CHMP ed è stata approvata la seguente formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

'ipertensione

Angina pectoris stabile cronica

Angina vasospastica (di Prinzmetal)'

Sezione 4.2 - Posologia e metodo di somministrazione

Le istruzioni posologiche (compresa la dose massima) sono armonizzate in tutti i Paesi dell'UE. Tutti i Paesi raccomandano una dose iniziale per adulti di 5 mg che può essere aumentata fino a un massimo di 10 mg. Il CHMP ha ritenuto che il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fosse sostenuto dai dati presentati con la domanda iniziale.

La maggior parte dei Paesi, ma non tutti, fornisce raccomandazioni posologiche per l'utilizzo associato a medicinali anti-ipertensivi. Soltanto Austria, Cipro e Grecia hanno una dichiarazione sull'utilizzo in associazione a farmaci anti-angina. Il CHMP ha convenuto che la terapia di combinazione che impiega due e recentemente anche tre medicinali anti-ipertensivi è una pratica comune, dal momento che è raccomandata dalle linee guida sul trattamento dell'ipertensione a livello internazionale. La terapia di combinazione con altri medicinali anti-angina è stata altresì considerata accettabile ed è adeguatamente riportata in questa sezione dell'SmPC.

Attualmente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha una forma di dosaggio approvata nell'UE che preveda la somministrazione di 2,5 mg di amlodipina alla popolazione pediatrica. Dal momento che all'inizio della presente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 30 nell'UE non vi era alcun riscontro di una valutazione o proposta riguardo alla divisibilità delle compresse da 5 mg, è stato ritenuto che tale questione non rientrasse nell'ambito di questa procedura.

La somministrazione negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale è già allineata in gran parte degli Stati membri dell'UE. La maggior parte dei Paesi raccomanda dosi normali per adulti negli anziani senza restrizioni. Le dosi normali per adulti sono altresì raccomandate per gli anziani e i pazienti con insufficienza renale.

L'emivita è risultata più lunga nei pazienti con insufficienza epatica che nei pazienti sani. Inoltre, l'area sotto la curva (AUC) è risultata più elevata nei pazienti con insufficienza epatica rispetto ai pazienti sani. Non sono state definite raccomandazioni posologiche, pertanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto opportuno consigliare cautela nella somministrazione dell'amlodipina ai pazienti con insufficienza epatica.

Sezione 4.3 - Controindicazioni

La sezione delle controindicazioni è in linea con il Core Safety Profile (CSP) che è stato approvato durante la procedura per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza DK/H/PSUR/0007/001, completata il 18 maggio 2009. Pertanto il CHMP ha ritenuto che la sezione 4.3 può essere accettata con la formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP ha concordato con l'enunciato presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed esposto di seguito:

'Amlodipina è controindicata nei pazienti con:

- *Ipersensibilità ai derivati di diidropiridina, amlodipina o a uno qualsiasi degli eccipienti.*
- *Ipotensione grave.*
- *Shock (compreso shock cardiogeno).*
- *Ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro (per es. stenosi aortica di grado severo).*
- *Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile in seguito a infarto miocardico acuto'.*

Sezione 4.4 - Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego

Nell'SmPC armonizzato proposto la dichiarazione sull'utilizzo dell'amlodipina nei bambini è basata sull'esito della procedura pediatrica ai sensi dell'articolo 45, incluso nella sezione 4.2, in cui sono fornite raccomandazioni posologiche per i bambini di età compresa tra 6 e 17 anni.

Il CHMP ha evidenziato che la sezione 4.4 è in linea con il CSP che era stato accettato durante la procedura per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza DK/H/PSUR/0007/001 e completato il 18 maggio 2009. Tuttavia, il CHMP ha evidenziato la necessità di inserire in questa sezione informazioni più dettagliate sulla posologia per raccomandare cautela nei pazienti con insufficienza epatica in conseguenza del fatto che i dati disponibili sono molto limitati.

È stata altresì inclusa una dichiarazione cautelativa sui pazienti con insufficienza cardiaca e una dichiarazione generale in cui si enuncia che i bloccanti del canale del calcio possono aumentare il rischio di insorgenza in futuro di eventi cardiovascolari e la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

Sezione 4.5 - Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Il CHMP ha ritenuto che la potenziale interazione dell'amlodipina con agenti anti-ipertensivi è adeguatamente trattata nell'SmPC proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, il CHMP ha rilevato che i dati pubblicati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono sufficienti per sostenere la mancanza di interazioni con farmaci antinfiammatori non steroidei, antibiotici e farmaci ipoglicemici orali in quanto non sono estrapolati da studi di farmacocinetica/interazione specifici. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che queste informazioni dovessero essere escluse dalla sezione 4.5.

Sezione 4.6 - Gravidanza e allattamento

Tutti i Paesi hanno approvato o stanno implementando il testo della sezione 4.6 del CSP della procedura europea per la condivisione del lavoro nell'SmPC proposto.

Tuttavia, il CHMP ha raccomandato alcune modifiche alle sezioni sulla gravidanza e sulla fertilità. Poiché in alcune pubblicazioni sono state evidenziate anomalie dello sperma in studi su persone e animali, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato di aggiornare questa sezione sulla fertilità dichiarando che, sebbene i dati clinici siano insufficienti in merito a un potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità, effetti avversi sulla fertilità maschile sono stati riscontrati in uno studio sui ratti.

Una breve dichiarazione sulla tossicità riproduttiva negli studi sugli animali è stata inoltre aggiunta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nella sezione gravidanza (e riferimenti incrociati alla sezione 5.3) in risposta alla raccomandazione del CHMP.

Sezione 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tutti i Paesi, ad esclusione della Germania e dell'Austria, hanno approvato o stanno implementando il testo adottato della sezione 4.7 del CSP della procedura europea di condivisione del lavoro. Il testo, inserito nelle informazioni sul prodotto in Germania e in Austria, raccomanda cautela specialmente all'inizio del trattamento, durante l'aggiustamento del dosaggio, il cambiamento della terapia e in caso di concomitante consumo di alcol. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che il testo del CSP adottato nell'SmPC armonizzato proposto tratti in modo adeguato questo aspetto ed è sostenuto dal CHMP.

Sezione 4.8 - Effetti indesiderati

Il CHMP ha accettato la formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la sezione 4.8, che è in linea con il Core Safety Profile, approvato durante la procedura per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza DK/H/PSUR/0007/001, il 18 maggio 2009. Inoltre, il CHMP ha raccomandato di includere anche la sindrome extrapiramidale (EPS), dal momento che essa era già stata esaminata nella procedura per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza conclusasi nel maggio 2009 e un altro riesame è atteso nel corso della valutazione della seconda procedura per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza prevista per il maggio 2011. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato l'inserimento dell'EPS come raccomandato dal CHMP.

Sezione 4.9 – Sovradosaggio

Tutti i Paesi si adeguano al testo esatto della sezione 4.9 del CSP della procedura europea per la condivisione del lavoro o a un testo analogo. Il CHMP ha accettato la formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la sezione 4.9, che è in linea con il CSP approvato durante la procedura per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza DK/H/PSUR/0007/001 e completato il 18 maggio 2009.

Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Le informazioni sulla farmacologia e la modalità di azione sono ampiamente omogenee in tutti gli Stati membri dell'UE.

Riguardo all'efficacia dell'amlodipina nella prevenzione di eventi clinici nei pazienti con malattia arteriosa coronarica (CAD), i risultati dello studio CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) sono stati considerati accettabili e, in questa sezione, come proposto dal CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inserito una tabella riveduta contenente i dati derivanti dal braccio di trattamento con enalapril e la serie completa degli elementi del risultato composito.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha convenuto di eliminare la sintesi basata sui risultati dello studio PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) in quanto il CHMP ha ritenuto che questo studio fosse stato sovra-interpretato e non dovesse pertanto essere incluso.

Per quanto concerne l'utilizzo dell'amlodipina nei pazienti con insufficienza cardiaca sono descritti gli studi PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) e PRAISE-2. Questi studi controllati da placebo hanno evidenziato che non vi era alcuna differenza tra amlodipina e placebo nella mortalità per tutte le cause. Tuttavia, è stata rilevata una maggiore incidenza di edema polmonare come evento avverso in questa popolazione di pazienti.

In questa sezione, è altresì descritto ALLTHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un ampio studio controllato randomizzato che ha fornito dati esaurienti sulla mortalità e la morbilità. ALLTHAT, che ha confrontato terapie con farmaci più nuovi, amlodipina o lisinopril (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto a tiazide-diuretica, clortalidone nell'ipertensione da lieve a moderata, ha dimostrato che l'amlodipina aveva effetti simili a quelli dei diuretici (uno standard definito) sugli eventi cardiovascolari in tutti i sottogruppi di pazienti.

Il testo armonizzato proposto riguardante l'utilizzo nei bambini è stato approvato nella procedura pediatrica ai sensi dell'articolo 45 NL/W/0002/pdWS/001, completata il 21 ottobre 2009, ed è stato ritenuto accettabile dal CHMP.

Sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche

I test di base sulle proprietà farmacocinetiche nell'ambito degli SmPC nazionali per Norvasc nell'UE sono sostenuti dai dati presentati con la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e sono simili o identici al testo dell'SmPC armonizzato proposto.

Tuttavia, i dati forniti da uno studio aperto per valutare il profilo di sicurezza e farmacocinetico dell'amlodipina orale nei pazienti con insufficienza epatica cronica stabile (n=12) rispetto a un gruppo di soggetti convalescenti senza insufficienza epatica (n=8) sono stati considerati di scarsa qualità e il CHMP ha ritenuto che la sintesi di questo studio non dovesse essere inclusa in questa sezione dell'SmPC. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha convenuto di escludere la sintesi di tale studio dichiarando soltanto che sono disponibili dati clinici molto limitati e che i pazienti con insufficienza epatica presentano una clearance ridotta di amlodipina che determina una maggiore emivita e un aumento di AUC.

La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Il testo armonizzato proposto per la sezione 5.2 dell'SmPC riguardante l'utilizzo del prodotto nei bambini è il testo concordato della procedura pediatrica ai sensi dell'articolo 45. L'utilizzo nel testo relativo agli anziani è altresì simile negli SmPC nazionali dell'UE per l'amlodipina, secondo il CSP.

Sezione 5.3 – Dati di sicurezza preclinici

La formulazione armonizzata proposta dell'SmPC per la sezione 5.3, che includeva brevi sintesi di tossicologia riproduttiva, carcinogenesi e mutagenesi è stata ritenuta accettabile dal CHMP.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo,
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico all'interno del comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per "Norvasc e denominazioni associate" (vedere allegato I).