

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET U RAĠUNIJIET XJENTIFIČI GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-AĠENZJA EWROPEA TAL-MEDIČINI**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju generali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Norvasc u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Norvasc (amlodipine) huwa antagonista tal-jonju tal-kalċju tal-grupp dihydropyridine. Amlodipine jnaqqas l-iskemja mijokardijaka permezz tad-dilazzjoni tal-arterji koronarji prinċipali, itejjeb it-twassil tal-ossigenu għall-qalb, u permezz tat-tnaqqis tar-reżistenza periferali (afterload), inaqqas il-konsum ta' ossigenu mijokardijaku.

Minhabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-Istati Membri dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq, Pfizer Limited (f'isem id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq) innotifikat lill-EMA bir-riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE biex issolvi d-diverġenzi fost SPCs awtorizzati fuq livell nazzjonali għall-prodott imsemmi hawn fuq u b'hekk biex l-SPCs kollha madwar l-UE jiġu armonizzati.

- **Kwistjonijiet ta' kwalità**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ha l-opportunità li jarmonizza d-dossier ta' Kwalità għal Norvasc u l-ismijiet assoċjati bħala parti mill-proċedura ta' riferiment.

Id-dossier armonizzat ġie pprovdut għas-sustanza attiva (amlodipine besylate) u għal prodotti li fihom din is-sustanza: Norvasc 5 mg u 10 mg pilloli, Norvasc 5 mg u 10 mg kapsuli.

L-armonizzazzjoni tad-dossier għas-sustanza attiva nkisbet bl-introduzzjoni ta' Ċertifikat ta' Adegwatezza b'rekwiżiti tal-Farmakopoeia Ewropea (CEP). Amlodipine besylate ċċertifikat mis-CEP sejjer ikun l-uniku sors tas-sustanza attiva li sejjer jintuża għall-manifattura ta' pilloli u kapsuli.

Tagħrif dwar l-iżvilupp, il-manifattura u l-kontroll tal-pilloli u l-kapsuli ġie ppreżentat b'mod sodisfaċenti. Ir-rizultati tat-testijiet imwettqa jindikaw konsistenza sodisfaċenti u uniformità ta' karatteristiċi tal-kwalità tal-prodott importanti, u dawn, min-naħa tagħhom iwasslu għall-konklużjoni li dawn il-prodotti għandhom prestazzjoni sodisfaċenti u uniformi.

Kemm għall-pilloli kif ukoll għall-kapsuli, iż-żmien kemm idumu tajbin wara li jinfethu huwa appoġġat minn dejta relevanti dwar l-istabbiltà. Il-prekawzjoni dwar il-ħżin "Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C" hija inkluża fit-tagħrif dwar il-prodott għall-kapsuli. Il-prekawzjoni għall-ħżin "Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C" hija inkluża fit-tagħrif dwar il-prodott għall-pilloli.

- **Kwistjonijiet ta' effikaċja u sigurtà**

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

L-indikazzjoni primarja tal-aġina u tal-pressjoni għolja hija approvata fl-Istati Membri tal-UE kollha. L-indikazzjoni speċifika ta' aġina vażospastika (ta' Prinzmetal) hija approvata fl-Istati Membri tal-UE kollha għajr fid-Danimarka, fl-Islanda, fin-Norveġja u fl-Isvezja. Id-dejta li tappoġġa l-indikazzjonijiet proposti ta' pressjoni għolja, aġina pectoris kronika stabbli u aġina vażospastika (ta' Prinzmetal) tqieset bħala li hija aċċettabbli mis-CHMP u sar qbil fuq il-formolazzjoni ta' kliem li ġejja proposta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

'Pressjoni għolja

aġina pectoris kronika stabbli

aġina vażospastika (ta' Prinzmetal)'

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ (inkluż id-doża massima) huma armonizzati fil-pajjiżi tal-UE kollha. Il-pajjiżi kollha jirrakkomandaw dożaġġ tal-bidu għall-adulti ta' 5 mg li jista' jżied sa massimu ta' 10 mg. Is-CHMP kien tal-opinjoni li t-test propost mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq huwa appoġġat mid-dejta sottomessa mal-applikazzjoni inizjali.

Hafna, iżda mhux il-pajjiżi kollha għandhom rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ għall-użu f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja. L-Awstrija, Ċipru u l-Greċja biss għandhom dikjarazzjoni dwar l-użu f'kombinazzjoni ma' mediċini antianġinali. Is-CHMP qabel li kura ta' kombinazzjoni li tuża tnejn u reċentament tliet prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja hija prattika normali, minhabba li hija rakkomandata minn linji gwida ta' kura kontra l-pressjoni għolja fuq livell internazzjonali. Kura ta' kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali antianġinali oħrajn kienet meqjusa wkoll li hija aċċettabbli u hija riflessa adegwatement f'din is-sezzjoni tal-SmPC.

Fil-preżent, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ma għandux forma tad-dożaġġ approvata fl-UE u tagħti 2.5 mg amlodipine għall-użu fil-popolazzjoni pedjatrika. Minhabba li kemm il-pillola mmarkata ta' 5 mg tinkiser malajr ma ġiex approvat jew sottomess x'imkien iehor fl-UE fil-bidu ta' din il-proċedura ta' riferiment tal-Art 30, tqies għaldaqstant li jaqa' barra mill-ambitu ta' din il-proċedura.

L-għoti fl-anzjani u f'pazjenti b'indeboliment renali huwa diġà allinjat fil-maġġoranza l-kbira tal-Istati Membri tal-UE. Hafna pajjiżi jirrakkomandaw dozi adulti normali fl-anzjani mingħajr kwalifika. Dozi adulti normali huma rakkomandati wkoll għall-anzjani kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment renali.

Il-half-life kien itwal f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied milli f'pazjenti b'saħħithom. Barra minn hekk, l-erja ta' taħt il-kurva (AUC) kienet ikbar f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied milli f'pazjenti b'saħħithom. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ma ġewx stabbiliti u b'hekk, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq qies li huwa xieraq li jirrakkomanda l-kawtela meta amlodipine jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Sezzjoni 4.3 - Kontra-indikazzjonijiet

Is-sezzjoni tal-kontra-indikazzjonijiet hija konformi mal-Profil ta' Sigurtà Ewlieni (CSP) li ġie aċċettat matul il-proċedura ta' Worksharing tal-PSUR DK/H/PSUR/0007/001- li ntemmet fit-18 ta' Mejju 2009. Għaldaqstant, is-CHMP qabel li s-Sezzjoni 4.3 tista' tiġi aċċettata bil-formolazzjoni proposta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

Is-CHMP qabel fuq il-formolazzjoni proposta li ġejja mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

'Amlodipine huwa kontra-indikat f'pazjenti bi:

- *sensittività eċċessiva għal derivattivi ta' dihydropyridine, amlodipine jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva.*
- *pressjoni baxxa severa.*
- *xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).*
- *ostruzzjoni tal-passaġġ ta' fluss 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug (eż., stenożi aortika ta' grad għoli).*
- *kollass tal-qalb mhux stabbli emodinamikament wara infart mijokardjiku akut.'*

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Id-dikjarazzjoni dwar l-użu ta' amlodipine fit-tfal fl-SmPC armonizzat propost, hija bbażata fuq ir-rizultat tal-Proċedura Pedjatrika tal-Artikolu 45, li hija inkluża fis-sezzjoni 4.2, fejn hemm ipprovduti r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għal tfal ta' bejn 6 u 17-il sena.

Is-CHMP innota li s-sezzjoni 4.4 hija konformi mas-CSP li giet aċċettata matul il-proċedura ta' Worksharing tal-PSUR DK/H/PSUR/0007/001 u li ntemmet fit-18 ta' Mejju 2009. Madankollu, is-CHMP qabel fuq u inkluda f'din is-sezzjoni, aktar informazzjoni dettaljata dwar id-dożaġġ li jirrakkomanda l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied fuq il-bazi tal-fatt li hemm biss dejta limitata ferm disponibbli.

Barra minn hekk, dikjarazzjoni ta' kawtela dwar pazjenti b'indeboliment tal-qalb, kif ukoll dikjarazzjoni ġenerali li l-imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari futuri u l-mortalità f'pazjenti b'indeboliment kongestiv tal-qalb, giet inkluża wkoll.

Sezzjoni 4.5- Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Is-CHMP kien tal-opinjoni li l-interazzjoni potenzjali ta' amlodipine ma' sustanzi kontra l-pressjoni għolja hija koperta b'mod adegwat fl-SmPC propost mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Madankollu, is-CHMP kien tal-opinjoni li d-dejta ppubblikata pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq mhijiex biżżejjed biex tappoġġa l-klejm għal nuqqas ta' interazzjonijiet ma' mediċini anti-infjammatorji mhux steroidali, antibijotiċi u mediċini ipoglicemiċi orali, minhabba li ma ġewx estratti minn studji Farmakokinetiċi/ta' interazzjoni ddisinjati speċifikament. Għaldaqstant, is-CHMP kien tal-opinjoni li din l-informazzjoni għandha tiġi eskluża mis-Sezzjoni 4.5.

Sezzjoni 4.6 - Fertilità, tqala u treddigh

Il-pajjiżi kollha approvaw jew qeghdin jimplimentaw it-test tal-EU Workshare CSP 4.6 adottat fl-SmPC propost.

Madankollu, is-CHMP irrakkomanda xi emendi għas-sezzjonijiet dwar it-tqala u l-fertilità. Minhabba li kien hemm għadd ta' pubblikazzjonijiet fir-rigward tal-anomaliji dwar l-ispermi fl-istudji dwar il-bnedmin u l-anninali, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq qabel li jaġġorna s-sezzjoni dwar il-fertilità filwaqt li ddikjara li għalkemm id-dejta klinika mhijiex biżżejjed fir-rigward tal-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità, effetti avversi fuq il-fertilità tal-irġiel instabu fi studju wiehed fuq il-firien.

Dikjarazzjoni qasira dwar it-tossiċità riproduttiva fl-istudji tal-annimali giet inkluża wkoll mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht is-sezzjoni tqala (u kross-referenzi għas-sezzjoni 5.3) b'rispons għar-rakkomandazzjoni tas-CHMP.

Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pajjiżi kollha għajr il-Ġermanja u l-Awstrija approvaw jew qeghdin jimplimentaw it-test adottat ta' EU Workshare CSP 4.7. It-test inkluz it-testi ta' informazzjoni dwar il-prodott Ġermaniżi u Awstrijaċi jirrakkomanda l-kawtela b'mod speċjali fil-bidu tal-kura, matul l-aġġustament tad-dożaġġ, il-qlib tat-terapija u fil-każ ta' konsum ta' alkohol konkomittanti. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jemmen li t-test tas-CSP adottat fl-SmPC armonizzat propost, ikopri dan il-punt, u huwa appoġġat mis-CHMP.

Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

Is-CHMP aċċetta l-formolazzjoni tal-kliem proposta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għas-Sezzjoni 4.8, li hija konformi mal-Profil tas-Sigurtà Ewlieni li gie aċċettat matul il-proċedura ta' Worksharing tal-PSUR DK/H/PSUR/0007/001 fit-18 ta' Mejju 2009. Barra minn hekk, is-CHMP irrakkomanda li s-sindromu ekstrapiramidali (EPS) huwa inkluz ukoll, minhabba li l-EPS kien gie diġà diskuss fil-proċedura tad-WS tal-PSUR li giet konkluża f'Mejju 2009, u hija mistennija li ssir aktar revizjoni matul il-valutazzjoni tat-tieni WS tal-PSUR skedata għal Mejju 2011. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq aċċetta l-inkluzjoni tal-EPS kif rakkomandata mis-CHMP.

Sezzjoni 4.9 – Doża eċċessiva

Il-pajjiżi kollha jseguw l-istess test tas-sezzjoni 4.9 tal-EU Workshare CSP jew test simili. Is-CHMP aċċetta l-formolazzjoni ta' kliem proposta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għas-

sezzjoni 4.9, li hija konformi mas-CSP li giet aċċettata matul il-proċedura ta' Worksharing tal-PSUR DK/H/PSUR/0007/001 u li ntemmet fit-18 ta' Mejju 2009.

Sezzjoni 5.1 - Taghrif farmakodinamiku

L-informazzjoni dwar il-farmakoloġija u l-metodu ta' azzjoni hija konsistenti b'mod wiesa' madwar l-Istati Membri tal-UE.

Fir-rigward tal-effikaċja ta' amlodipine fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kliniċi f'pazjenti b'mard tal-arterji koronarji (CAD), ir-riżultati tal-istudju CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – [Tqabbil ta' Amlodipine meta mqabbel ma' Enalapril Għal-Limitazzjoni tal-Okkorrenzi ta' Trombożi]) tqiesu bħala aċċettabbli, u f'din is-sezzjoni, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq inkluda tabella riveduta b'dejta mill-fergħa ta' kura ta' enalapril kif ukoll is-sett shih ta' komponenti tar-riżultat kompost kif issuġġerit mis-CHMP.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq qabel li jneħhi s-sommarju bbażat fuq ir-riżultati tal-istudju PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial [Evalwazzjoni Randomizzata Prospettiva tal-Effetti Vaskulari tal-Prova ta' Norvasc]), minhabba li s-CHMP kien tal-opinjoni li dan l-istudju gie interpretat iżżejjed u għaldaqstant ma għandux jiġi nkluz.

Fir-rigward tal-użu ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb, l-istudji PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation [Evalwazzjoni ta' Sopravivenza ta' Amlodipine Randomizzata Prospettiva]) u PRAISE-2 huma deskritti. Dawn l-istudji kkontrollati bi placebo urew li ma kien hemm ebda differenza bejn amlodipine u placebo fil-mortalità b'kull kawża. Madankollu, deher li hemm incidenza ikbar ta' edema pulmonari bħala avveniment avvers f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [Prova ta' Kura kontra l-pressjoni għolja u Kura li Tbaxxi l-Ammont ta' Lipidi għall-Prevenzjoni ta' Attakk tal-Qalb]), li kienet prova kbira, randomizzata, kkontrollata li pprovdiet dejta estensiva tal-mortalità u l-morbidità hija deskritta wkoll f'din is-sezzjoni. ALLHAT li qablet terapiji ta' mediċini aktar godda: amlodipine jew lisinopril (inibitur ACE) bħala terapiji tal-ewwel linja ma' dik tad-dijuretiku thiazide, chlorthalidone fi pressjoni għolja hafifa għal moderata, uriet li amlodipine kellu effetti komparabbli ma' dawg ta' diuretiki (standard stabbilit), fuq avvenimenti kardjovaskulari tul is-subgruppi ta' pazjenti kollha.

It-test armonizzat propost rigward l-użu fit-tfal sar qbil fuqu fil-Proċedura Pedjatrika tal-Artikolu 45 NL/W/0002/pdWS/001 li ntemmet fil-21 ta' Ottubru 2009, u tqies bħala aċċettabbli mis-CHMP.

Sezzjoni 5.2 - Taghrif farmakokinetiku

It-testi bażiċi dwar il-karatteristiċi farmakokinetiċi fi hdan l-SmPCs nazzjonali ta' Norvasc tal-UE huma appoġġati mid-dejta sottomessa mal-applikazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, u huma simili jew identiċi għat-test fl-SmPC armonizzat propost.

Madankollu, id-dejta pprovduta minn studju miftuh biex jiġi vvalutat il-profil ta-sigurtà u farmakokinetiku ta' amlodipine orali f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied kronika stabbli (n=12) meta mqabbla ma' grupp ta' soġġetti konvalessenti minghajr indeboliment tal-fwied (n=8) tqieset bħala ta' kwalità dgħajfa, u s-CHMP kien tal-opinjoni li sommarju ta' dan l-istudju ma għandux jiġi inkluz f'din is-sezzjoni tal-SmPC. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq qabel li jeskludi s-sommarju ta' dan l-istudju, u ddikjara li hemm disponibbli biss taghrif kliniku limitat hafna u li pazjenti b'indeboliment epatiku naqsu l-eliminazzjoni ta' amlodipine u dan wassal għal half-life itwal u għal zieda fl-AUC.

Il-farmakokinetiċi ta' amlodipine ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

It-test tal-SmPC 5.2 armonizzat propost dwar l-użu fit-tfal huwa t-test li sar qbil fuqu mill-Proċedura Pedjatrika tal-Artikolu 45. L-użu fit-test tal-anzjani huwa simili wkoll tul l-SmPCs nazzjonali tal-UE għal amlodipine, skont l-CSP.

Sezzjoni 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Il-formolazzjoni tal-kliem tal-SmPC armonizzat propost għas-sezzjoni 5.3, li inkludiet sommarji qosra ta' tossikoloġija riproduttiva, karċinoġeneżi u mutaġeneżi giet ikkunsidrata bħala li hija aċċettabbli mis-CHMP.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif

Billi

- l-iskop tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ġew ivvalutati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif tagħhom huma stabbiliti fl-Anness III għal Norvasc u ismijiet assoċjati (ara Anness I).