

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Norvasc i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

Norvasc (amlodypina) jest antagonistą jonów wapnia należącym do grupy pochodnych dihydropirydyny. Amlodypina zmniejsza niedokrwienie mięśnia sercowego wskutek rozszerzenia głównych tętnic wieńcowych, poprawiając zaopatrzenie serca w tlen, a także w wyniku zmniejszenia oporu obwodowego (obciążenie następcze), ograniczając zużycie tlenu w mięśniu sercowym.

Ze względu na rozbieżne decyzje krajowe podejmowane przez państwa członkowskie w sprawie dopuszczenia do obrotu wspomnianego wyżej produktu, firma Pfizer Limited (w imieniu podmiotów odpowiedzialnych) powiadomiła EMA o wszczęciu oficjalnej procedury arbitrażowej na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE w celu usunięcia rozbieżności w treści obowiązujących w poszczególnych krajach charakterystyk produktu leczniczego, a tym samym ujednolicenia ChPL w całej Unii Europejskiej.

• Zagadnienia dotyczące jakości

MAH skorzystał z okazji, żeby w ramach procedury arbitrażowej ujednolicić dokumentację dotyczącą jakości preparatu Norvasc i nazwy produktów związanych.

Przedstawiono ujednoliconą dokumentację substancji czynnej (besylan amlodypiny) i produktów zawierających tę substancję: Norvasc w tabletkach 5 mg i 10 mg, Norvasc w kapsułkach 5 mg i 10 mg.

Dokumentację substancji czynnej ujednolicono dzięki wprowadzeniu Certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP). Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską stanowi gwarancję, że besylan amlodypiny będzie jedynym źródłem substancji czynnej używanej do produkcji tabletek i kapsułek.

Informacje na temat prac rozwojowych, wytwarzania i kontroli tabletek oraz kapsułek zostały przedstawione w zadowalający sposób. Wyniki przeprowadzonych testów wskazują na satysfakcjonującą stałość i jednolitość ważnych cech jakościowych produktu, co z kolei pozwala wyciągnąć wniosek, że te produkty powinny mieć satysfakcjonujące i jednolite działanie.

Okres ważności tabletek i kapsułek potwierdzają odpowiednie dane dotyczące trwałości. W informacji o produkcie w postaci kapsułek uwzględniono środki ostrożności dotyczące przechowywania: „Przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 30°C”. W informacji o produkcie w postaci tabletek uwzględniono środki ostrożności dotyczące przechowywania: „Przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 25°C”.

• Zagadnienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Podstawowe wskazanie do stosowania w dławicy piersiowej i nadciśnieniu zatwierdzono we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej. Specjalne wskazanie do stosowania w dławicy naczynioskurczowej (Prinzmetal) zatwierdzono we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej, poza Danią, Islandią, Norwegią i Szwecją. CHMP uznał za zadowalające dane przedstawione na poparcie postulowanych wskazań do stosowania w nadciśnieniu, przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej i dławicy naczynioskurczowej (Prinzmetal) i zatwierdzono następujące sformułowanie zaproponowane przez MAH:

'Nadciśnienie

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dławica naczynioskurczowa (Prinzmetala)'

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

We wszystkich państwach Unii Europejskiej ujednolicono sposób dawkowania (z uwzględnieniem dawki maksymalnej). We wszystkich państwach zalecana jest dawka początkowa u dorosłych wynosząca 5 mg, którą można zwiększyć maksymalnie do 10 mg. Zdaniem CHMP tekst proponowany przez MAH poparty jest danymi przedłożonymi z pierwszym wnioskiem.

W większości, choć nie we wszystkich państwach, uwzględniono zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku stosowania w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Tylko w Austrii, na Cyprze i w Grecji podano stwierdzenie dotyczące stosowania w skojarzeniu z lekami przeciwdławicowymi. CHMP przyznał, że często stosowane jest leczenie skojarzone z użyciem dwóch, a ostatnio nawet trzech leków przeciwnadciśnieniowych, gdyż takie są zalecenia podane w międzynarodowych wytycznych w sprawie leczenia nadciśnienia tętniczego. Za dopuszczalne uznano także leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwdławicowymi, co znalazło stosowne odzwierciedlenie w tym punkcie ChPL.

Obecnie MAH nie posiada zarejestrowanej w UE postaci farmaceutycznej zawierającej amlodypinę w dawce 2,5 mg przeznaczonej do stosowania u dzieci i młodzieży. Ponieważ na wstępie tej procedury arbitrażowej wszczętej na mocy art. 30 w żadnym kraju Unii Europejskiej nie zaproponowano ani nie zatwierdzono możliwości dzielenia tabletki 5 mg z linią podziału, uznano że kwestia ta nie wchodzi w zakres niniejszej procedury.

W przeważającej większości państw członkowskich UE uporządkowano sposób podawania u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W większości państw zaleca się stosowanie bez ograniczeń przez osoby w podeszłym wieku zwykłych dawek przeznaczonych dla osób dorosłych. Zwykłe dawki przeznaczone dla dorosłych zalecane są również u osób w podeszłym wieku, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Okres półtrwania był dłuższy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych. Poza tym, wartość pola pod krzywą (AUC) była większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby niż u osób zdrowych. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania, tak więc MAH uznał za właściwe zalecenie zachowania ostrożności w przypadku podawania amlodypiny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Treść punktu dotyczącego przeciwwskazań jest zgodna z podstawowym profilem bezpieczeństwa (Core Safety Profile, CSP) przyjętym w ramach procedury podziału pracy w okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR DK/H/PSUR/0007/001, ukończonym 18 maja 2009 r. Dlatego CHMP uznał, że można przyjąć punkt 4.3 ze sformułowaniem proponowanym przez MAH.

CHMP zatwierdził następujące sformułowanie proponowane przez MAH:

'Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- *nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;*
- *nasilonym niedociśnieniem;*
- *wstrząsem (w tym kardiogennym);*

- *zweżeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenozą aortalną dużego stopnia);*
- *hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału serca.'*

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stwierdzenie dotyczące stosowania amlodypiny u dzieci zawarte w proponowanej ujednoliconej treści ChPL oparto na ustaleniach wynikających z określonej w art. 45 procedury pediatrycznej, uwzględnionych w punkcie 4.2, w którym podano zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

CHMP zauważył, że treść punktu 4.4 jest zgodna z CSP przyjętym w ramach PSUR o procedurze podziału pracy DK/H/PSUR/0007/001 i ukończonym 18 maja 2009 r. Jednak dokładniejsze informacje dotyczące zachowania ostrożności w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte na fakcie udostępnienia jedynie bardzo ograniczonych danych zostały zatwierdzone przez CHMP i podane w tym punkcie.

Poza tym, uwzględniono także stwierdzenie o konieczności zachowania ostrożności u pacjentów z niewydolnością serca, a także ogólne informacje dotyczące możliwości zwiększenia ryzyka wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w związku z przyjmowaniem blokerów kanału wapniowego.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zdaniem CHMP potencjalne interakcje amlodypiny z lekami przeciwnadciśnieniowymi zostały należycie oddane w treści ChPL proponowanej przez MAH. Jednak według CHMP opublikowane dane przedstawione przez MAH nie przemawiają w sposób wystarczający za twierdzeniem o braku interakcji z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi, gdyż nie pochodzą ze specjalnie zaprojektowanych badań farmakokinetyki/interakcji. Dlatego w opinii CHMP te informacje należy pominąć w punkcie 4.5.

Punkt 4.6 – Ciąża i laktacja

Wszystkie państwa zatwierdziły lub wprowadzają przyjętą w proponowanej ChPL treść punktu 4.6 zgodną z CSP przyjętym w ramach procedury podziału pracy.

CHMP zalecił jednak wprowadzenie poprawek w punktach dotyczących ciąży i płodności. Ze względu na wielość publikacji na temat nieprawidłowych zmian w spermie stwierdzonych w badaniach na zwierzętach i prowadzonych z udziałem ludzi, MAH zgodził się zaktualizować treść punktu o płodności, podając, że chociaż ilość danych dotyczących potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność jest niewystarczająca, w jednym badaniu odnotowano wpływ na płodność u męskich osobników szczurów.

W odpowiedzi na zalecenia CHMP, MAH dodał również w punkcie dotyczącym ciąży (oraz w odnośnikach do punktu 5.3) krótką informację na temat szkodliwego wpływu na rozrodczość w badaniach na zwierzętach.

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wszystkie państwa, poza Niemcami i Austrią, zatwierdziły lub wprowadzają przyjętą treść punktu 4.7 zgodną z CSP przyjętym w ramach procedury podziału pracy. W tekście zawartym w informacji o produkcie obowiązującej w Niemczech i Austrii zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza na początku leczenia, podczas dostosowywania dawki, zmiany leczenia oraz w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. MAH sądzi jednak, że tekst CSP przyjęty w proponowanej ujednoliconej wersji ChPL przedstawia tę kwestię w stopniu wystarczającym, co zostało potwierdzone przez CHMP.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

CHMP zaakceptował proponowane przez MAH sformułowanie podane w punkcie 4.8, które jest zgodne z podstawowym profilem bezpieczeństwa (Core Safety Profile, CSP) przyjętym 18 maja 2009 r. w ramach PSUR o procedurze podziału pracy DK/H/PSUR/0007/001. Poza tym, CHMP zalecił uwzględnienie zespołu pozapiramidowego, ponieważ został on omówiony w PSUR o procedurze

podziału pracy zakończonej w maju 2009 r. i przewiduje się dalszą analizę tej kwestii w ramach oceny drugiego PSUR o procedurze podziału pracy, zaplanowanej na maj 2011 r. MAH zgodził się na włączenie objawów pozapiramidowych zgodnie z zaleceniami CHMP.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

We wszystkich państwach ściśle zastosowano się do treści punktu 4.9 zgodnej z CSP przyjętym w ramach procedury podziału pracy lub tekstu podobnego. CHMP zaakceptował proponowane przez MAH sformułowanie podane w punkcie 4.9, które jest zgodne z podstawowym profilem bezpieczeństwa (Core Safety Profile, CSP) przyjętym w ramach PSUR o procedurze podziału pracy DK/H/PSUR/0007/001 i ukończonym 18 maja 2009 r.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

Informacje dotyczące farmakologii i sposobu działania są zasadniczo jednolite we wszystkich państwach członkowskich UE.

Jeśli chodzi o skuteczność amlodypiny w zapobieganiu występowania zdarzeń klinicznych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, wyniki badania CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) uznano za zadowalające i – zgodnie z propozycją CHMP – MAH umieścił w tym punkcie poprawioną tabelę zawierającą dane uzyskane w kierunku leczenia enalaprylem, a także pełny zestaw elementów wchodzących w skład złożonego punktu końcowego.

MAH zgodził się usunąć podsumowanie oparte na wynikach badania PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial), ponieważ zdaniem CHMP dokonano ich nadinterpretacji i w związku z tym należy ich uwzględnić.

W odniesieniu do stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca podano opis badań PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) i PRAISE-2. W tych badaniach z grupą kontrolną placebo wykazano brak różnic między amlodypiną a placebo pod względem zgonów ze wszystkich przyczyn. Wydaje się jednak, że w tej populacji pacjentów jako zdarzenie niepożądane stwierdza się wzrost częstości występowania obrzęku płuc.

W tym punkcie opisano także badanie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), duże badanie z randomizacją i grupą kontrolną stanowiące źródło obszernych danych dotyczących śmiertelności i chorobowości. W badaniu ALLHAT, w którym porównano nowsze metody farmakoterapii – amlodypinę lub lizynopryl (inhibitor ACE) jako leki pierwszego rzutu z chlortalidonem, diuretykiem tiazydowym – w łagodnym lub umiarkowanie ciężkim nadciśnieniu, wykazano że amlodypina w sposób porównywalny z diuretykami (ustalony standard) wpływała na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych we wszystkich podgrupach pacjentów.

Proponowany ujednolicony tekst dotyczący stosowania u dzieci uzgodniono w art. 45 procedury pediatrycznej NL/W/0002/pdWS/001 ukończonej 21 października 2009 r., a CHMP uznał go za zadowalający.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

Podstawowy tekst dotyczący właściwości farmakokinetycznych podany w krajowych wersjach obowiązującej w UE ChPL preparatu Norvasc potwierdzają dane przedłożone z wnioskiem o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jest on podobny lub identyczny z tekstem zawartym w proponowanej ujednoliconej wersji ChPL.

Jednak przedstawione dane pochodzące z badania z jawnym leczeniem dotyczącego oceny bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego amlodypiny w postaci doustnej u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością wątroby (n=12) w porównaniu z grupą powracających do zdrowia osób bez zaburzeń czynności wątroby (n=8) uznano za słabej jakości i zdaniem CHMP streszczenie tego badania nie powinno być włączone do tego punktu ChPL. MAH zgodził się pominąć streszczenie tego

badania podając jedynie, że dostępna jest bardzo ograniczona ilość danych klinicznych i że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, w wyniku czego wydłuża się okres półtrwania i zwiększa wartość AUC.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Proponowana ujednolicona treść punktu 5.2 ChPL dotycząca stosowania u dzieci to tekst uzgodniony z art. 45 procedury pediatrycznej. Tekst dotyczący stosowania u osób w podeszłym wieku także jest podobny we wszystkich krajowych wersjach obowiązującej w UE ChPL amlodypiny, zgodnie z CSP.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Proponowane ujednolicone sformułowanie treści punktu 5.3 ChPL, w którym uwzględniono krótkie podsumowanie informacji na temat toksyczności reprodukcyjnej, karcynogenezy i mutogenezy, CHMP uznał za zadowalające.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Norvasc pod różnymi nazwami (patrz Aneks I).