

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI
PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Norvasc și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Norvasc (amlodipină) este un antagonist al ionilor de calciu din grupa dihidropiridinelor. Amlodipina reduce ischemia miocardică prin dilatarea arterelor coronare principale, îmbunătățind oxigenarea inimii, și prin scăderea rezistenței periferice (postsarcină), diminuând consumul miocardic de oxigen.

Din cauza deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produsului menționat mai sus, Pfizer Limited (în numele deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață la nivel național) a notificat EMA cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE pentru soluționarea divergențelor dintre RCP-urile autorizate la nivel național pentru produsul menționat mai sus și pentru armonizarea, astfel, a RCP-urilor acestuia de pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

- **Aspecte de calitate**

DAPP a profitat de ocazie pentru a armoniza dosarul de calitate pentru Norvasc și denumirile asociate în cadrul procedurii de sesizare.

Dosarul armonizat a fost prezentat pentru substanța activă (besilat de amlodipină) și pentru produsele care conțin această substanță: Norvasc 5 mg și 10 mg comprimate, Norvasc 5 mg și 10 mg capsule.

Armonizarea dosarului pentru substanța activă a fost realizată prin introducerea unui Certificat de conformitate cu cerințele Farmacopeii europene (CEP). Besilatul de amlodipină certificat prin CEP va fi singura sursă de substanță activă care va fi utilizată pentru fabricarea comprimatelor și capsulelor.

Informații referitoare la dezvoltarea, fabricarea și controlul comprimatelor și capsulelor au fost prezentate în mod satisfăcător. Rezultatele testelor efectuate indică o consecvență și uniformitate satisfăcătoare a caracteristicilor importante de calitate ale produsului, iar acestea, la rândul lor, conduc la concluzia că aceste produse trebuie să aibă o performanță satisfăcătoare și uniformă.

Atât pentru comprimate, cât și pentru capsule, perioada de valabilitate este confirmată de date de stabilitate relevante. Precauția pentru depozitare „A nu se păstra la temperaturi peste 30°C” este inclusă în informațiile despre produs pentru capsule. Precauția pentru depozitare „A nu se păstra la temperaturi peste 25°C” este inclusă în informațiile despre produs pentru comprimate.

- **Aspecte de eficacitate și siguranță**

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

Indicația primară de angină și hipertensiune arterială este aprobată în toate statele membre ale UE. Indicația specifică pentru angina vasospastică (Prinzmetal) este aprobată în toate statele membre ale UE, cu excepția Danemarcei, Islandei, Norvegiei și Suediei. Datele care justifică indicațiile propuse de hipertensiune arterială, angină pectorală cronică stabilă și angină vasospastică (Prinzmetal) au fost considerate acceptabile de CHMP și următoarea formulare propusă de DAPP a fost aprobată:

„Hipertensiune arterială

Angină pectorală cronică stabilă

Angină vasospastică (Prinzmetal) ”

Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare

Instrucțiunile de dozare (inclusiv doza maximă) sunt armonizate în toate țările UE. Toate țările recomandă o doză inițială pentru adulți de 5 mg, care poate fi crescută până la maxim 10 mg. CHMP a fost de părere că textul propus de DAPP este justificat de datele prezentate cu cererea inițială.

Majoritatea țărilor, dar nu toate, prezintă recomandări de dozare în vederea utilizării în asociere cu produse medicamentoase antihipertensive. Doar Austria, Cipru și Grecia includ o afirmație privind utilizarea în asociere cu medicamente antianginoase. CHMP a fost de acord că terapia combinată care utilizează două și recent chiar trei produse medicamentoase antihipertensive este o practică obișnuită, deoarece este recomandată de ghidurile de tratament pentru hipertensiunea arterială la nivel internațional. Terapia combinată cu alte produse medicamentoase antianginoase a fost, de asemenea, considerată acceptabilă și este reflectată în mod adecvat în această secțiune din RCP.

În prezent, DAPP nu deține o formă de dozare aprobată în UE care să administreze 2,5 mg de amlodipină pentru utilizare la copii și adolescenți. Întrucât posibilitatea de fragmentare a comprimatului crestat de 5 mg nu a fost aprobată sau prezentată nicăieri în UE la începutul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 30, s-a considerat, prin urmare, că nu intră în domeniul de aplicare al acestei proceduri.

Administrarea la pacienți vârstnici și pacienți cu insuficiență renală este deja armonizată în marea majoritate a statelor membre ale UE. Majoritatea țărilor recomandă fără restricții doze normale pentru adulți la pacienții vârstnici. Dozele normale pentru adulți sunt, de asemenea, recomandate pentru pacienții vârstnici, precum și pentru pacienții cu insuficiență renală.

Timpul de înjumătățire a fost mai lung la pacienții cu insuficiență hepatică decât la pacienții sănătoși. De asemenea, aria de sub curba concentrației (ASC) a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică decât la pacienții sănătoși. Recomandările de dozare nu au fost stabilite și astfel DAPP a considerat că este indicat să recomande prudență la administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică.

Secțiunea 4.3 – Contraindicații

Secțiunea Contraindicații este în concordanță cu profilul de siguranță de bază (CSP) care a fost acceptat în timpul procedurii de cooperare cu privire la RPAS DK/H/PSUR/0007/001- finalizată la 18 mai 2009. Prin urmare, CHMP a fost de acord că secțiunea 4.3 poate fi acceptată în formularea propusă de DAPP.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP:

„Amlodipina este contraindicată la pacienți cu:

- *hipersensibilitate la derivați de dihidropiridină, amlodipină sau la oricare dintre excipienți.*
- *hipotensiune arterială severă.*
- *șoc (inclusiv șoc cardiogen).*
- *obstrucția căii de reflux a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt).*
- *insuficiență cardiacă hemodinamic instabilă în urma infarctului miocardic acut.”*

Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afirmația privind utilizarea amlodipinei la copii din RCP-ul armonizat propus se bazează pe rezultatul procedurii pediatrice inițiate în temeiul articolului 45, inclus în secțiunea 4.2, în care sunt prezentate recomandări de dozare pentru copii cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani.

CHMP a observat că secțiunea 4.4 este în concordanță cu CSP care a fost acceptat în timpul procedurii de cooperare cu privire la RPAS DK/H/PSUR/0007/001, finalizată la 18 mai 2009. Cu toate acestea, informații mai detaliate cu privire la dozare care să recomande prudență la pacienții cu insuficiență hepatică pe baza faptului că sunt disponibile date extrem de limitate au fost acceptate de CHMP și incluse în această secțiune.

În plus, au fost incluse și o frază de precauție privind pacienții cu insuficiență cardiacă, precum și o afirmație generală potrivit căreia blocantele canalelor de calciu pot crește riscul de evenimente cardiovasculare viitoare și mortalitatea din această cauză la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

CHMP a fost de părere că potențiala interacțiune a amlodipinei cu agenții antihipertensivi este tratată în mod adecvat în RCP-ul propus de DAPP. Cu toate acestea, CHMP a considerat că datele publicate prezentate de DAPP nu sunt suficiente pentru a justifica afirmația privind absența interacțiunilor cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice și medicamente hipoglicemice orale, întrucât acestea nu sunt extrase din studii farmacocinetice/de interacțiune special concepute. Prin urmare, CHMP a considerat că aceste informații trebuie excluse din secțiunea 4.5.

Secțiunea 4.6 - Sarcina și alăptarea

Toate țările au aprobat sau pun în aplicare textul CSP în cooperare la nivelul UE pentru secțiunea 4.6, text adoptat în RCP-ul propus.

Cu toate acestea, CHMP a recomandat unele modificări ale secțiunilor cu privire la sarcină și fertilitate. Întrucât au existat mai multe publicații referitoare la anomaliiile spermei în studiile pe om și pe animale, DAPP a fost de acord să actualizeze secțiunea cu privire la fertilitate, indicând că, deși datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește potențialul efect al amlodipinei asupra fertilității, au fost constatate efecte adverse asupra fertilității masculine într-un studiu pe șobolani.

De asemenea, o scurtă afirmație privind toxicitatea asupra funcției de reproducere în studiile pe animale a fost adăugată de DAPP la secțiunea cu privire la sarcină (incluzând trimeri la secțiunea 5.3) drept răspuns la recomandarea CHMP.

Secțiunea 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Toate țările, cu excepția Germaniei și Austriei, au aprobat sau pun în aplicare textul CSP în cooperare la nivelul UE adoptat pentru secțiunea 4.7. Textul inclus în cuprinsul informațiilor despre produs din Germania și Austria recomandă prudență, în special la inițierea tratamentului, în timpul ajustării dozei, schimbării terapiei și în cazul consumului concomitent de alcool. Cu toate acestea, DAPP consideră că textul CSP adoptat în RCP-ul armonizat propus tratează în mod adecvat acest punct și este susținut de CHMP.

Secțiunea 4.8 - Reacții adverse

CHMP a acceptat formularea propusă de DAPP pentru secțiunea 4.8, care este în concordanță cu profilul de siguranță de bază acceptat în timpul procedurii de cooperare cu privire la RPAS DK/H/PSUR/0007/001 la 18 mai 2009. În plus, CHMP a recomandat și includerea sindromului extrapiramidal (SEP), întrucât SEP a fost deja discutat în procedura de cooperare cu privire la RPAS care s-a încheiat în mai 2009, o reexaminare suplimentară urmând să aibă loc în timpul evaluării celei de-a doua proceduri de cooperare cu privire la RPAS programate pentru luna mai 2011. DAPP a acceptat includerea SEP conform recomandării formulate de CHMP.

Secțiunea 4.9 – Supradozaj

Toate țările respectă textul CSP în cooperare la nivelul UE pentru secțiunea 4.9 sau un text similar. CHMP a acceptat formularea propusă de DAPP pentru secțiunea 4.9, care este în concordanță cu CSP acceptat în timpul procedurii de cooperare cu privire la RPAS DK/H/PSUR/0007/001, finalizată la 18 mai 2009.

Secțiunea 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Informațiile referitoare la farmacologie și modul de acțiune sunt în linii mari unitare în toate statele membre ale UE.

În ceea ce privește eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienții cu boală arterială coronariană (BAC), rezultatele studiului CAMELOT (Comparație între amlodipină și enalapril pentru limitarea incidențelor de tromboză) au fost considerate acceptabile și un tabel revizuit cu date din ramura de tratament cu enalapril, precum și setul complet de componente ale rezultatului compus, la sugestia CHMP, au fost incluse de DAPP în această secțiune.

DAPP a fost de acord să șteargă rezumatul bazat pe rezultatele studiului PREVENT (Studiu de evaluare randomizată prospectivă a efectelor vasculare ale Norvasc), întrucât CHMP a fost de părere că acest studiu a fost suprainterpretat și, prin urmare, nu ar trebui inclus.

În ceea ce privește utilizarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență cardiacă, sunt descrise studiile PRAISE (Evaluare randomizată prospectivă a supraviețuirii în cazul tratamentului cu amlodipină) și PRAISE-2. Aceste studii controlate prin placebo au demonstrat că nu există nicio diferență între amlodipină și placebo în ceea ce privește mortalitatea din orice cauză. Cu toate acestea, a părut să existe o incidență crescută a edemului pulmonar ca reacție adversă la această populație de pacienți.

De asemenea, în această secțiune este descris studiul ALLHAT (Studiu privind tratamentul antihipertensiv și hipolipidemiant pentru prevenirea atacului de cord), care a fost un studiu de amploare, randomizat și controlat ce a furnizat date exhaustive referitoare la mortalitate și morbiditate. ALLHAT, care a comparat terapii medicamentoase mai noi: amlodipină sau lisinopril (inhibitor ECA) ca terapii de primă linie cu diureticul tiazidic, clortalidonă, în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată, a demonstrat că amlodipina are efecte comparabile cu cele ale diureticelor (un standard recunoscut) asupra evenimentelor cardiovasculare în cadrul tuturor subgrupurilor de pacienți.

Textul armonizat propus referitor la utilizarea la copii a fost convenit în cadrul procedurii pediatrice inițiate în temeiul articolului 45 NL/W/0002/pdWS/001, care a fost finalizată la 21 octombrie 2009, și a fost considerat acceptabil de CHMP.

Secțiunea 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

Textele de bază privind proprietățile farmacocinetice din cadrul RCP-urilor naționale din UE pentru Norvasc sunt justificate de datele prezentate odată cu cererea de autorizare de punere pe piață și sunt similare sau identice cu textul din RCP-ul armonizat propus.

Cu toate acestea, datele prezentate dintr-un studiu cu medicație cunoscută de evaluare a profilului de siguranță și farmacocinetic al amlodipinei orale la pacienți cu insuficiență hepatică cronică stabilă (n=12) în comparație cu un grup de subiecți convescenți fără insuficiență hepatică (n=8) au fost considerate a avea o calitate inferioară, iar CHMP a fost de părere că nu trebuie inclus un rezumat al studiului respectiv în această secțiune din RCP. DAPP a fost de acord să excludă rezumatul acestui studiu, indicând doar că sunt disponibile date clinice extrem de limitate și că pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance scăzut al amlodipinei, ceea ce conduce la un timp de înjumătățire mai lung și o creștere a ASC.

Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Textul armonizat propus al secțiunii 5.2 din RCP referitor la utilizarea la copii este textul acceptat din cadrul procedurii pediatrice inițiate în temeiul articolului 45. Textul privind utilizarea la vârstnici este, de asemenea, similar în cadrul RCP-urilor naționale din UE pentru amlodipină, în conformitate cu CSP.

Secțiunea 5.3 - Date preclinice de siguranță

Formulara armonizată propusă a RCP-ului pentru secțiunea 5.3, care includea scurte rezumate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, carcinogeneza și mutageneza, a fost considerat acceptabil de către CHMP.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Norvasc și denumirile asociate (vezi Anexa I).