

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE
LIEKY**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Norvasc a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Norvasc (amlodipín) je antagonist vápenatých iónov zo skupiny dihydropyridínov. Amlodipín znižuje ischémiu myokardu pomocou dilatácie hlavných koronárnych artérií, čím zlepšuje prísun kyslíka do srdca, a vďaka zníženiu periférnej rezistencie (dot'aženiu) znižuje spotrebu kyslíka v myokarde.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedených liekov spoločnosť Pfizer Limited (v mene vnútroštátnych držiteľov povolenia na uvedenie na trh) oznámila agentúre EMA oficiálne postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES, aby sa vyriešili odlišnosti medzi vnútroštátne povolenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku pre uvedený liek a aby sa v celej EÚ harmonizovali súhrny charakteristických vlastností lieku.

- **Otázky kvality**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh využil príležitosť harmonizovať dokumentáciu o kvalite lieku Norvasc a súvisiace názvy ako súčasť konania o postúpení veci.

Harmonizovaná dokumentácia bola predložená pre účinnú látku (amlodipín besylát) a pre lieky obsahujúce túto látku: Norvasc 5 mg a 10 mg tablety, Norvasc 5 mg a 10 mg kapsuly.

Harmonizácia dokumentácie pre účinnú látku sa dosiahla zavedením osvedčenia o zhode s požiadavkami európskeho liekopisu (CEP). V tomto osvedčení sa uvádza, že amlodipín besylát bude jediným zdrojom účinnej látky, ktorý sa bude používať na výrobu tabliet a kapsúl.

Informácie o vývoji, výrobe a kontrole tabliet a kapsúl boli prezentované uspokojivým spôsobom. Z výsledkov uskutočnených testov vyplýva uspokojivá zhoda a jednotnosť dôležitých charakteristík týkajúcich sa kvality lieku, čo vedie k záveru, že lieky by mali poskytnúť uspokojivý a jednotný účinok.

V prípade tabliet aj kapsúl je čas použiteľnosti podložený relevantnými údajmi o stabilite. Bezpečnostné opatrenie na uchovávanie „Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C“ je zahrnuté v informáciách o liekoch pre kapsule. Bezpečnostné opatrenie na uchovávanie „Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C“ je zahrnuté v informáciách o liekoch pre tablety.

- **Otázky účinnosti a bezpečnosti**

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Primárna indikácia pre angínu a hypertenziu je schválená vo všetkých členských štátoch EÚ. Špecifická indikácia pre vazospastickú (Prinzmetalovu) angínu bola schválená vo všetkých členských štátoch EÚ s výnimkou Dánska, Islandu, Nórska a Švédska. Údaje, ktoré podporujú navrhované indikácie pre hypertenziu, chronickú stabilnú angínu pectoris a vazospastickú (Prinzmetalovu) angínu, považoval výbor CHMP za prijateľné a bolo schválené toto znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

„Hypertenzia

Chronická stabilná angína pectoris

Vazospastická (Prinzmetalova) angína“

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Pokyny pre dávkovanie (vrátane maximálnej dávky) sú harmonizované vo všetkých krajinách EÚ. Všetky krajiny odporúčajú pre dospelých úvodnú dávku 5 mg, ktorá sa môže zvýšiť maximálne na 10 mg. Výbor CHMP dospel k názoru, že znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa opiera o údaje predložené s pôvodnou žiadosťou.

Väčšina, ale nie všetky krajiny majú odporúčania týkajúce sa dávkovania pri užití v kombinácii s antihypertenzívami. Len Rakúsko, Cyprus a Grécko uvádzajú užitie v kombinácii s antianginóznymi liekmi. Výbor CHMP súhlasil, že kombinovaná liečba pomocou dvoch a nedávno dokonca troch antihypertenzív je bežnou praxou, pretože sa odporúča v usmerneniach pre liečbu hypertenzie v medzinárodnom meradle. Kombinovaná liečba s ostatnými antianginóznymi liekmi sa tiež považovala za prijateľnú a zodpovedajúcim spôsobom sa uvádza v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nemá v súčasnosti v EÚ schválený spôsob dávkovania, ktorý zabezpečuje 2,5 mg amlodipínu na užívanie u pediatrickej populácie. Vzhľadom na to, že na začiatku konania o postúpenej veci podľa článku 30 nebola lá mavosť drážkovaných 5 mg tabliet schválená ani predložená nikde v EÚ, dospelo sa k záveru, že je mimo rozsahu tohto konania.

Podávanie lieku starším osobám a pacientom s poškodením funkcie obličiek už bolo zosúladené v prevažnej väčšine členských štátov EÚ. Väčšina krajín odporúča starším osobám bežné dávkovanie pre dospelých bez obmedzenia. Bežné dávky pre dospelých sa odporúčajú aj starším osobám a pacientom s poškodením funkcie obličiek.

Polčas bol v porovnaní so zdravými pacientmi dlhší u pacientov s poškodením funkcie pečene. Oblasť pod krivkou bola okrem toho vyššia u pacientov s poškodením funkcie pečene, než u zdravých pacientov. Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené a držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto považoval za vhodné odporučiť opatrnosť pri podávaní amlodipínu pacientom s poškodením funkcie pečene.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Časť o kontraindikáciách je v súlade so základným bezpečnostným profilom, ktorý bol schválený počas spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) DK/H/PSUR/0007/001 a dokončený 18. mája 2009. Výbor CHMP preto súhlasil s tým, že časť 4.3 možno schváliť v znení, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP súhlasil s týmto znením, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

„Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov, ktorí trpia:

- *precitlivenosťou na dihydropyridínové deriváty, amlodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok;*
- *závažnou hypotenziou;*
- *šokom (vrátane kardiogénneho šoku);*
- *obštrukciou výtokovej časti ľavej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy);*
- *hemodynamicky nestabilným zlyhávaním srdca po akútnom infarkte myokardu.“*

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyhlásenie o užívaní amlodipínu u detí v navrhovanom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku je založené na výsledku článku 45 pediatrického poriadku, ktorý je uvedený v časti 4.2, v ktorom sa uvádza odporúčané dávkovanie pre deti vo veku od 6 do 17 rokov.

Výbor CHMP uviedol, že časť 4.4 je v súlade so základným bezpečnostným profilom (CSP), ktorý bol schválený počas spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku

DK/H/PSUR/0007/001 a dokončený 18. mája 2009. Podrobnejšie informácie o opatrnosti pri odporúčanom dávkovaní u pacientov s poškodením funkcie pečene, ktoré vychádzajú zo skutočnosti, že sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje, boli schválené výborom CHMP a zahrnuté do tejto časti.

Okrem toho obsahuje aj upozornenie pre pacientov so zlyhávaním srdca, rovnako ako všeobecné vyhlásenie, že blokátory kalciových kanálov môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosť u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Výbor CHMP sa domnieval, že prípadná interakcia amlodipínu s antihypertenzívami je dostatočne obsiahnutá v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP sa však domnieval, že zverejnené údaje, ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nepostačujú na podporu tvrdenia o nedostatočnej interakcii s nesteroidnými protizápalovými liekmi, antibiotikami a perorálnymi hypoglykemickými liekmi, pretože nepochádzali z konkrétne vypracovaných farmakokinetických/interakčných štúdií. Výbor CHMP sa preto domnieval, že táto informácia má byť z časti 4.5 odstránená.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

Všetky krajiny schválili alebo zavádzajú text prijatý v časti 4.6 spoločného pracovného postupu EÚ o základnom bezpečnostnom profile, ktorý bol prijatý v navrhovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Výbor CHMP však odporučil niektoré zmeny a doplnenia v častiach týkajúcich sa gravidity a fertility. Keďže boli vydané mnohé publikácie týkajúce sa anomálií spermií, ktoré boli zistené v štúdiách na ľuďoch a zvieratách, držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil, že aktualizuje časť o fertilite, a uviedol, že hoci klinické údaje týkajúce sa potenciálneho účinku amlodipínu na fertilitu neboli dostatočné, v jednej štúdii na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na mužskú plodnosť.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v reakcii na odporúčania výboru CHMP pridal do časti o gravidite aj stručný opis reprodukčnej toxicity v štúdiách na zvieratách (a krížové odkazy do časti 5.3).

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Všetky krajiny s výnimkou Nemecka a Rakúska schválili alebo zavádzajú text prijatý v časti 4.7 spoločného pracovného postupu EÚ o základnom bezpečnostnom profile. V texte, ktorý je súčasťou nemeckých a rakúskych textov obsahujúcich informácie o lieku, sa odporúča obozretnosť, a to najmä na začiatku liečby, počas úpravy dávkovania, pri prechode na inú liečbu a pri súčasnom požívaní alkoholu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa však domnieva, že text základného bezpečnostného profilu, ktorý bol prijatý v navrhovanom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku, sa primeraným spôsobom vzťahuje na tento bod, čo výbor CHMP podporuje.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Výbor CHMP schválil znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre časť 4.8, ktorá je v súlade so základným bezpečnostným profilom, ktorý bol schválený počas spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku DK/H/PSUR/0007/001 dňa 18. mája 2009. Výbor CHMP okrem toho odporučil zahrnúť aj extrapyramídový syndróm (EPS), keďže už bol prediskutovaný počas spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku, ktorá bola dokončená v máji 2009, pričom ďalšia revízia by sa mala uskutočniť počas posúdenia druhého spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku, ktorý bol naplánovaný na máj 2011. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil so zahrnutím EPS v súlade s odporúčaním výboru CHMP.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Všetky krajiny presne dodržiavajú text v časti 4.9 spoločného pracovného postupu EÚ o základnom bezpečnostnom profile alebo podobný text. Výbor CHMP schválil znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre časť 4.9 a ktoré je v súlade so základným bezpečnostným profilom, ktorý bol schválený počas spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku DK/H/PSUR/0007/001 a dokončený 18. mája 2009.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Informácie o farmakológii a spôsobe účinku sú vo všetkých členských štátoch EÚ do veľkej miery rovnaké.

Pokiaľ ide o účinnosť amlodipínu pri prevencii klinických príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca, výsledky štúdie CAMELOT (porovnanie amlodipínu s enalaprilom s cieľom obmedziť výskyt trombózy) sa považovali za prijateľné a držiteľ povolenia na uvedenie na trh zahrnul do tejto časti revidovanú tabuľku s údajmi získanými v liečebnej skupine liečenej enalaprilom, ako aj úplnú skupinu zložiek z kombinovaných cieľových udalostí, ako to navrhol výbor CHMP.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s odstránením súhrnu založenom na výsledkoch štúdie PREVENT (prospektívne randomizované hodnotenie vaskulárneho účinku lieku Norvasc), pretože výbor CHMP bol toho názoru, že táto štúdia bola extenzívna, a preto nemá byť zahrnutá.

Pokiaľ ide o užívanie amlodipínu u pacientov so zlyhávaním srdca, opisuje sa štúdia PRAISE (prospektívne randomizované hodnotenie prežitia po podaní amlodipínu) a štúdia PRAISE 2. Tieto štúdie kontrolované placebom ukázali, že pri mortalite z akejkoľvek príčiny neexistoval žiadny rozdiel medzi amlodipínom a placebom. Napriek tomu sa zdalo, že u tejto skupiny pacientov nastal ako nežiaduci účinok zvýšený výskyt pľúcneho edému.

V tejto časti sa opisuje aj štúdia ALLHAT (antihypertenzívna a hypolipidemická liečba na účely prevencie infarktu myokardu), teda rozsiahle, randomizované kontrolné skúšanie, ktoré prinieslo rozsiahle údaje o mortalite a morbidite. Štúdia ALLHAT porovnávala terapie novšími liekmi: amlodipínom alebo lizinoprilom (ACE-inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom, chlórtalidónom pri miernej až stredne závažnej hypertenzii, pričom preukázala, že amlodipín mal účinok porovnateľný s účinkom diuretika (zavedený štandard) na kardiovaskulárne príhody, a to vo všetkých podskupinách pacientov.

Navrhovaný harmonizovaný text o užívaní lieku v prípade detí bol schválený v článku 45 pediatrického poriadku NL/W/0002/pdWS/001, ktorý bol dokončený 21. októbra 2009, a výbor CHMP ho považoval za prijateľný.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Základné texty o farmakokinetických vlastnostiach v rámci vnútroštátnych súhrnov charakteristických vlastností lieku v EÚ pre liek Norvasc sa opierajú o údaje, ktoré boli predložené so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh, a sú podobné alebo identické s textom v navrhovanom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Údaje pochádzajúce z otvorenej štúdie o posúdení bezpečnosti a farmakokinetickom profile perorálneho podávania amlodipínu pacientom so stabilným chronickým poškodením funkcie pečene (n=12) v porovnaní so skupinou zotavujúcich sa pacientov bez poškodenia funkcie pečene (n=8) sa nepovažovali za dostatočne kvalitné a výbor CHMP bol toho názoru, že súhrn tejto štúdie nemá byť zahrnutý do tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s vylúčením súhrnu tejto štúdie a uviedol, že sú k dispozícii len veľmi obmedzené klinické údaje a že v prípade pacientov s poškodením funkcie pečene sa znížil klírens amlodipínu, čo malo za následok dlhší polčas a zväčšenie plochy pod krivkou (AUC).

Farmakokinetika amlodipínu nebola sledovaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Navrhovaný harmonizovaný text časti 5.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku o užívaní lieku v prípade detí je schválený text z článku 45 pediatrického poriadku. Text o užívaní lieku v prípade starších pacientov je tiež podobný vo všetkých vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku v EÚ pre amlodipín a v súlade so základným bezpečnostným profilom.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Navrhované harmonizované znenie textu pre časť 5.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý obsahoval stručný prehľad o reprodukčnej toxikológii, karcinogenéze a mutagenéze, považoval výbor CHMP za prijateľné.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie na trh, sa posudzovali na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ktoré sa v tejto súvislosti vypracovali, sa uvádzajú v prílohe III pre liek Norvasc a súvisiace názvy (pozri prílohu I).