

PRILOGA II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Norvasc in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Norvasc (amlodipin) je antagonist kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov. Amlodipin zmanjšuje miokardno ishemijo z razširjanjem glavnih koronarnih arterij, s čimer izboljšuje oskrbo srca s kisikom, in z zniževanjem perifernega upora (bremena), s čimer zmanjšuje porabo kisika v miokardu.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic o odobritvi dovoljenj za promet z navedenim zdravilom je družba Pfizer Limited (v imenu nacionalnih imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom) obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, da bi se razrešile razlike med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila za navedeno zdravilo in uskladili različni povzetki glavnih značilnosti zdravila v EU.

- **Vprašanja glede kakovosti**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v okviru napotitvenega postopka uskladil dokumentacijo o kakovosti za zdravilo Norvasc in povezana imena.

Usklajena dokumentacija je bila predložena za zdravilno učinkovino (amlodipin besilat) in za zdravila, ki vsebujejo to zdravilno učinkovino: Norvasc 5 mg in 10 mg tablete, Norvasc 5 mg in 10 mg kapsule.

Uskladitev dokumentacije za zdravilno učinkovino je bila opravljena po certifikatu ustreznosti zahtevam Evropske farmakopeje (CEP). Amlodipin besilat, potrjen po CEP, bo edini vir zdravilne učinkovine, ki se bo uporabljal za izdelavo tablet in kapsul.

Informacije o razvoju, izdelavi in kontroli tablet in kapsul so bile predstavljene na zadovoljiv način. Rezultati izvedenih testov kažejo zadovoljivo doslednost in enotnost pomembnih značilnosti kakovosti zdravila, zato se sklepa, da bi morala biti učinkovitost zdravil zadovoljiva in enotna.

Zadevni podatki o stabilnosti podpirajo rok uporabnosti tablet in kapsul. Navodilo za shranjevanje v informacijah o zdravilu za kapsule vključuje besedilo „Shranjujte pri temperaturi do 30 °C”. Navodilo za shranjevanje v informacijah o zdravilu za tablete vključuje besedilo „Shranjujte pri temperaturi do 25 °C”.

- **Učinkovitost in varnost**

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Primarna indikacija angine in hipertenzije je odobrena v vseh državah članicah EU. Specifična indikacija vazospastične (Prinzmetalove) angine je odobrena v vseh državah članicah EU razen na Danskem, Islandiji, Norveškem in Švedskem. CHMP je menil, da so podatki v podporo predlaganim indikacijam hipertenzije, kronične stabilne angine pectoris in vazospastične (Prinzmetalove) angine sprejemljivi, in potrdil besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Hipertenzija

Kronična stabilna angina pectoris

Vazospastična (Prinzmetalova) angina“

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Navodila za odmerjanje (vključno z največjim odmerkom) so usklajena v vseh državah članicah EU. Vse države so priporočile, da je začetni odmerek pri odraslih 5 mg in se lahko poveča na največ 10 mg. CHMP je menil, da podatki, ki so bili predloženi skupaj z osnovno vlogo, podpirajo predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Večina držav, vendar ne vse, ima priporočila za odmerjanje pri uporabi v kombinaciji z antihipertenzivnimi zdravili. Samo Avstrija, Ciper in Grčija imajo izjavo o uporabi v kombinaciji z antianginoznimi zdravili. CHMP se je strinjal, da je kombinirano zdravljenje z dvema ali v zadnjem času celo s tremi antihipertenzivnimi zdravili splošna praksa, saj to priporočajo tudi mednarodne smernice za zdravljenje hipertenzije. Kombinirano zdravljenje z drugimi antianginoznimi zdravili je prav tako veljalo za sprejemljivo in je ustrezno opisano tudi v tem poglavju povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Trenutno imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v EU nima dovoljenja za farmacevtsko obliko z 2,5 mg amlodipina za uporabo pri pediatrični populaciji. Ker na začetku tega napotitvenega postopka v skladu s členom 30 lomljenje 5 mg tablete z razdelilno zarezo ni bilo odobreno ali predloženo nikjer v EU, je veljalo, da je to zunaj obsega tega postopka.

Uporaba pri starejših bolnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je v večini držav članic EU že usklajena. Večina držav pri starejših bolnikih priporoča običajni odmerek za odrasle brez omejitev. Običajni odmerki za odrasle se priporočajo tudi za starejše bolnike in bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic.

Razpolovni čas je bil pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter daljši kot pri zdravih bolnikih. Poleg tega je bila površina pod krivuljo (AUC) večja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter kot pri zdravih bolnikih. Priporočila za odmerjanje niso bila določena in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da je treba priporočiti previdnost pri uporabi amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Poglavje o kontraindikacijah je usklajeno z glavnim varnostnim profilom (CSP), sprejetim med postopkom za delitev dela v okviru redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila DK/H/PSUR/0007/001, ki je bil zaključen 18. maja 2009. Zato se je CHMP strinjal, da se za poglavje 4.3 lahko potrdi besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

CHMP se je strinjal z naslednjim predlaganim besedilom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

„Amlodipin je kontraindiciran pri bolnikih s/z:

- *preobčutljivostjo za derivate dihidropiridina, amlodipin ali katero koli pomožno snov;*
- *hudo hipotenzijo;*
- *šokom (vključno s kardiogenim šokom);*
- *obstrukcijo izhodnega trakta levega prekata (npr. huda aortna stenoza);*
- *hemodinamičnim nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu.“*

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izjava o uporabi amlodipina pri otrocih v predlaganem usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila je oblikovana na podlagi izida pediatričnega postopka v skladu s členom 45, ki je vključen v poglavje 4.2, v katerem so navedeni priporočeni odmerki za otroke, stare od 6 do 17 let.

CHMP je menil, da je poglavje 4.4 usklajeno s CSP, sprejetim med postopkom za delitev dela v okviru redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila DK/H/PSUR/0007/001, ki je bil zaključen 18. maja

2009. CHMP je potrdil odločitev, da se v to poglavje vključijo natančnejše informacije o previdnosti pri odmerjanju pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, saj so razpoložljivi podatki o uporabi zdravila pri teh bolnikih zelo omejeni.

Prav tako je bil vključen varnostni napotek glede bolnikov s srčnim popuščanjem ter splošen napotek, da lahko zaviralci kalcijevih kanalčkov v prihodnosti povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke in smrtnost pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

CHMP je menil, da je možnost interakcije amlodipina z antihipertenzivnimi zdravili ustrezno vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Vendar pa je CHMP menil, da objavljeni podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne podpirajo trditve o pomanjkanju interakcij z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, antibiotiki in peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili, saj ne izhajajo iz posebej načrtovanih študij farmakokinetike/interakcij. Zato je CHMP menil, da je treba te podatke izbrisati iz poglavja 4.5.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Vse države so za poglavje 4.6 odobrile ali izvajajo besedilo CSP, sprejeto med postopkom za delitev dela v EU in vključeno v predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Vendar pa je CHMP priporočil nekatera dopolnila poglavij o nosečnosti in plodnosti. Ker je objavljenih več publikacij o nepravilnostih sperme v študijah pri človeku in živalih, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinjal, da bo posodobil poglavje o plodnosti in vključil izjavo, da so se kljub nezadostnim kliničnim podatkom glede možnega vpliva amlodipina na plodnost v eni študiji pri podganah pokazali neželeni učinki na moško plodnost.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v odziv na priporočilo CHMP v poglavje o nosečnosti (in sklic na poglavje 5.3) vključil tudi kratko izjavo o reproduktivni toksičnosti v študijah pri živalih.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji

Vse države razen Nemčije in Avstrije so za poglavje 4.7 odobrile ali izvajajo besedilo CSP, sprejeto med postopkom za delitev dela v EU. V besedilu, vključenem v nemške in avstrijske informacije o zdravilu, je previdnost priporočena zlasti na začetku zdravljenja, med prilagajanjem odmerka, ob prehodu na drugo zdravljenje in v primeru sočasnega uživanja alkohola. Vendar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da sprejeto besedilo CSP v predlaganem usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila ustrezno zajema to temo, kar podpira tudi CHMP.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

CHMP je potrdil predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za poglavje 4.8, ki je usklajeno s CSP, sprejetim med postopkom za delitev dela v okviru redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila DK/H/PSUR/0007/001, ki je bil zaključen 18. maja 2009. CHMP je priporočil tudi vključitev ekstrapiramidalnega sindroma (EPS), saj so o njem prav tako razpravljali med postopkom delitve dela pri z zadnjimi podatki dopolnjenem rednem poročilu o varnosti zdravila, ki je bil zaključen maja 2009, nadaljnji pregled pa naj bi se izvedel med oceno drugega postopka delitve dela pri z zadnjimi podatki dopolnjenem rednem poročilu o varnosti zdravila, ki je načrtovan za maj 2011. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je po priporočilu CHMP sprejel vključitev EPS.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Vse države so sprejele enako ali podobno besedilo, kot je v CSP za delitev dela EU za poglavje 4.9. CHMP je sprejel besedilo, ki ga je za poglavje 4.9 predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in je usklajeno s CSP, sprejetim med postopkom za delitev dela v okviru redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila DK/H/PSUR/0007/001, ki je bil zaključen 18. maja 2009.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Informacije o farmakologiji in načinu delovanja so v državah članicah EU večinoma usklajene.

Glede učinkovitosti amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij se je štelo, da so rezultati študije CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – Primerjava amlodipina in enalapрила pri omejevanju pojavljanja tromboze) sprejemljivi, in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je na predlog CHMP v to poglavje vključil popravljeno preglednico s podatki skupine, zdravljene z enalaprilom, ter vseh ostalih komponent sestavljenega izida.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal, da izbriše povzetek na podlagi rezultatov študije PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial – Prospektivna randomizirana ocena preskušanja učinkov zdravila Norvasc na ožilje), saj je CHMP menil, da je bila ta študija neustrezno razložena in se zato ne sme vključiti.

V zvezi z uporabo amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta opisani študiji PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation – Prospektivna randomizirana ocena preživetja pri amlodipinu) in PRAISE-2. Ti s placebom nadzorovani študiji sta pokazali, da ni razlik med celokupno smrtnostjo pri uporabi amlodipina in placeba. Vendar pa je kazalo, da pri tej skupini bolnikov obstaja povečana pojavnost pljučnega edema kot neželenega učinka.

V tem poglavju so opisani tudi obsežni podatki o smrtnosti in obolevnosti iz velikega, randomiziranega in nadzorovanega preskušanja ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Preskušanje z antihipertenzivnim zdravljenjem in zdravljenjem za zniževanje lipidov za preprečevanje srčnega napada). V preskušanju ALLHAT, v katerem so primerjali nova zdravila amlodipin ali lizinopril (zaviralec ACE) kot zdravilo prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom, klortalidonom, pri blagi do zmerni hipertenziji, se je pokazalo, da so učinki amlodipina primerljivi z učinki diuretikov (uveljavljena oblika standardnega zdravljenja) pri kardiovaskularnih dogodkih pri vseh podskupinah bolnikov.

Predlagano usklajeno besedilo glede uporabe pri otrocih je bilo dogovorjeno v členu 45 pediatričnega postopka NL/W/0002/pdWS/001, ki je bil zaključen 21. oktobra 2009, CHMP pa je ocenil, da je sprejemljivo.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Osnovna besedila o farmakokinetičnih lastnostih zdravila Norvasc v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila v EU podpirajo podatki, ki jih je predlagatelj predložil z vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in so podobna ali enaka besedilu predlaganega usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Vendar se je štelo, da so predloženi podatki iz odprte študije za oceno varnostnega in farmakokinetičnega profila peroralnega amlodipina pri bolnikih s stabilno kronično jetrno insuficienco ($n = 12$) v primerjavi s skupino okrevajočih preiskovancev brez okvarjenega delovanja jeter ($n = 8$) slabe kakovosti, in CHMP je menil, da se povzetek te študije ne sme vključiti v to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z izbrisom te študije in vključil le izjavo, da so na voljo zelo omejeni klinični podatki in da je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter očistek amlodipina znižan, zaradi česar je razpolovni čas daljši in AUC povečan.

Farmakokinetika amlodipina pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter ni bila raziskana.

Predlagano usklajeno besedilo poglavja 5.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila glede uporabe pri otrocih je potrjeno besedilo iz člena 45 pediatričnega postopka. Besedilo glede uporabe amlodipina pri starejših bolnikih je v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila v EU podobno in v skladu s CSP.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

CHMP je menil, da je predlagano usklajeno besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila za poglavje 5.3, ki je vključevalo kratke povzetke o reproduktivni toksičnosti, kancerogenosti in mutagenosti, sprejemljivo.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Obseg napotitve je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Norvasc in povezanih imen (glejte Prilogo I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Prilogi III.