

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÕTTE, PAKENDI MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE
MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Norvasci ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Norvasc (amlodipiin) on dihüdropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiioonide antagonist. Amlodipiin vähendab müokardi isheemiat peamiste koronaararterite laiendamise teel, parandades südame hapnikuvarustust ja perifeerse resistentsuse (järelkoormuse) vähendamise kaudu südamelihase hapnikutarvet.

Et liikmesriikides on ülalmainitud ravimi müügiloo andmise kohta vastu võetud erinevaid otsuseid, tegi Pfizer Limited (riigisiseste müügilubade hoidjate nimel) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohaselt Euroopa Ravimiametile ametliku esildise, et lahendada erisusi eri riikides registreeritud ülalmainitud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja seega ühtlustada need kogu Euroopa Liidus.

- **Kvaliteediküsimused**

Müügiloo hoidja kasutas võimalust ühtlustada Norvasci ja sarnaste nimetuse kvaliteediandmete toimikuid esildismenetluse osana.

Ühtlustatud toimik esitati toimeaine (amlodipiinbesülaat) ja seda sisaldavate ravimite kohta: Norvasc 5 mg ja 10 mg tabletid, Norvasc 5 mg ja 10 mg kapslid.

Toimeaine toimiku ühtlustamiseks esitati Euroopa Farmakopöa nõuetele vastav sobivussertifikaat. Euroopa Farmakopöa sertifitseeritud amlodipiinbesülaat on tablettide ja kapslite tootmiseks kasutatava toimeaine ainus allikas.

Teave tablettide ja kapslite väljatöötamise, tootmise ning kontrolli kohta on rahuldav. Katsetulemused näitavad ravimi oluliste kvaliteediomaduste rahuldavat järjepidevust ja ühtlust, millest omakorda järeldub, et ravimitel on rahuldav ja ühetaoline toime.

Nii tablettide kui ka kapslite kõlblikkusaega kinnitavad asjakohased stabiilsusandmed. Kapslite ravimiteabesse on lisatud säilitamise eritingimus „Hoida temperatuuril kuni 30 °C” ja tablettide säilitamise eritingimus „Hoida temperatuuril kuni 25 °C”.

- **Efektiivsuse ja ohutuse küsimused**

Lõik 4.1 Näidustused

Stenokardia ja hüpertensiooni esmane näidustus on heaks kiidetud kõikides Euroopa Liidu liikmesriikides. Vasospastilise stenokardia (Prinzmetali stenokardia) spetsiifiline näidustus on kiidetud heaks kõikides Euroopa Liidu liikmesriikides, v.a Taanis ja Rootsis. Samuti ei ole see heaks kiidetud Islandil ega Norras. Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks andmeid, mis toetasid pakutud näidustusi – hüpertensiooni, kroonilist stabiilset stenokardiat ja vasospastilist (Prinzmetali) stenokardiat –, ning kiitis heaks müügiloo hoidja pakutud sõnastuse:

Hüpertensioon

Krooniline stabiilne stenokardia

Vasospastiline (Prinzmetali) stenokardia

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamisjuhised (sh maksimaalne annus) on ühtlustatud kõikides Euroopa Liidu riikides. Kõikides riikides on täiskasvanute soovituslik algannus 5 mg, mida tohib suurendada kuni 10 mg-ni. Inimravimite komitee oli seisukohal, et koos esialgse taotlusega esitatud andmed toetavad müügiloo hoidja esialgset väljapakutud teksti.

Enamikus, kuid mitte kõikides riikides on soovitatud ka annused kasutamiseks koos teiste hüpertensiooniravimitega. Üksnes Austrias, Küprosel ja Kreekas sisaldavad annustamisjuhised teavet ravimi kasutamise kohta koos stenokardiaravimitega. Inimravimite komitee nõustus, et kahe ja viimasel ajal isegi kolme hüpertensiooniravimi kasutamine kombinatsioonravis on tavaline toimimisviis, sest seda soovitavad ka hüpertensiooni rahvusvahelised ravijuhised. Kombinatsioonravi teiste stenokardiaravimitega peeti samuti vastuvõetavaks ja seda kajastab ka ravimi omaduste kokkuvõtte lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”.

Praegu puudub müügiloa hoidjal Euroopa Liidus heakskiidetud ravimvorm amlodipiini 2,5 mg annusega, mida saaks kasutada lastel. Et artikli 30 kohase esildismenetluse alguseks ei olnud Euroopa Liidu üheski riigis heaks kiidetud ega taotletud poolitusjoonega 5 mg tableti poolitusvõimalust, leiti, et see jääb menetluse eesmärkidest välja.

Euroopa Liidu liikmesriikide valdavas enamikus on juba ühtlustatud manustamine eakatele patsientidele ja neerupuudulikkusega patsientidele. Enamikes riikides soovitatakse eakatele tavalisi täiskasvanute annuseid ilma piiranguteta. Tavalisi täiskasvanute annuseid soovitatakse ka eakatele ja neerupuudulikkusega patsientidele.

Maksapuudulikkusega patsientidel oli poolväärtusaeg pikem kui tervetel patsientidel. Samuti oli kõveraalne pindala (AUC) maksapuudulikkusega patsientidel suurem kui tervetel patsientidel. Annustamissoovitusi ei ole kindlaks määratud ja seetõttu pidas müügiloa hoidja asjakohaseks soovitada ettevaatlikkust amlodipiini manustamisel maksapuudulikkusega patsientidele.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

Vastunäidustuste lõigud on vastavuses keskse ohutusprofiiliga, mis kinnitati perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses DK/H/PSUR/0007/001 (lõpetatud 18. mail 2009). Seetõttu kiitis inimravimite komitee heaks lõigu 4.3 sõnastuse, mille pakkus välja müügiloa hoidja.

Inimravimite komitee kiitis heaks järgmise sõnastuse, mille pakkus välja müügiloa hoidja:

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- *ülitundlikkus dihidropüridiini derivaatide, amlodipiini või ravimi mis tahes abiaine suhtes;*
- *raske hüpotensioon;*
- *šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk);*
- *vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt aordiklapi raske stenoos);*
- *ägeda müokardiinfarkti- järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.*

Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes amlodipiini kasutamise kohta lastel esitatud seisukoha aluseks on artikli 45 kohase pediaatriamenetluse tulemused, mis on esitatud lõigus 4.2, kus on annustamissoovitused 6–17-aastastele lastele.

Inimravimite komitee märkis, et lõik 4.4 on vastavuses keskse ohutusprofiiliga, mis kinnitati perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses DK/H/PSUR/0007/001 (lõpetatud 18. mail 2009). Inimravimite komitee nõustus aga täpsustusega, mis olemasolevate andmete vähesuse tõttu soovitab olla ettevaatlik annustamisel maksapuudulikkusega patsientidel. See teave lisati vastavasse lõiku.

Peale selle lisati hoiatus südamepuudulikkusega patsientide kohta ning ka üldteave, et kaltsiumikanali blokaatorid võivad kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel suurendada tulevaste kardiovaskulaarjuhtude riski ja suremust.

Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimravimite komitee oli seisukohal, et müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes oli piisavalt kajastatud amlodipiini võimalikke koostoimeid hüpertensiooniravimitega. Komitee leidis siiski, et müügiloa hoidja esitatud avaldatud andmetest ei piisa, et kinnitada väidet koostoimete puudumisest mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide ja suukaudsete hüpopglükeemiaravimitega, sest need andmed ei olnud saadud spetsiaalselt kavandatud farmakokineetika ja koostoime uuringutest. Seega oli inimravimite komitee seisukohal, et vastav teave tuleb lõigust 4.5 välja jätta.

Lõik 4.6 Rasedus ja imetamine

Kõikides riikides on juba heaks kiidetud või ollakse rakendamas esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes kasutatud Euroopa Liidu keske ohutusprofiili dokumendi Whorkshare CSP 4.6 teksti.

Inimravimite komitee soovitas siiski teha parandusi raseduse ja fertiilsuse lõikudesse. Et inimuuringutel ja loomkatsetes leitud seemnerakkude anomaaliade kohta on ilmunud mitmeid publikatsioone, nõustus müügiloa hoidja fertiilsuse lõiku ajakohastama, lisades sinna märkuse, et kuigi kliinilised andmed amlodipiini mõjust fertiilsusele on ebapiisavad, on vähemalt ühes rottidel tehtud uuringus täheldatud kahjulikku toimet isasloomade fertiilsusele.

Inimravimite komitee soovitusel kohaselt lisas müügiloa hoidja raseduse lõigule (ja lõigu 5.3 viidetes) lühikese märkuse loomkatsetes täheldatud reproduktiivtoksilisuse kohta.

Lõik 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõikides riikides, välja arvatud Saksamaal ja Austrias, on juba heaks kiidetud või ollakse rakendamas Euroopa Liidu keske ohutusprofiili dokumendis Whorkshare CSP 4.7 kasutatud teksti. Saksamaa ja Austria ravimi teabes soovitatakse olla ettevaatlik eelkõige ravi alguses, annuse kohandamisel, üleminekul teisele ravile ja alkoholi samaaegse kasutamise korral. Müügiloa hoidja arvab siiski, et väljapakutud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttekeske ohutusprofiili tekst kajastab seda asjaolu küllaldaselt, ja mis arvamust jagab ka inimravimite komitee.

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja esitatud lõigu 4.8 sõnastusega, mis on vastavuses keske ohutusprofiiliga, mis kinnitati perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses DK/H/PSUR/0007/001 (lõpetatud 18. mail 2009). Peale selle soovitas inimravimite komitee lisada ka ekstrapüramidaalsündroomi (EPS) teabe, sest seda arutati juba mais 2009 lõpetatud perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses. Edasine arutelu peaks toimuma teise perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse hindamise ajal, mis on kavas mais 2011. Müügiloa hoidja nõustus inimravimite komitee soovitusel lisada ekstrapüramidaalsündroomi teave.

Lõik 4.9 Üleannustamine

Kõikides riikides kasutatakse Euroopa Liidu keske ohutusprofiili dokumendi Whorkshare CSP lõigu 4.9 täpset või sellega sarnast teksti. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidjapakutud lõigu 4.9 sõnastusega, mis on vastavuses ohutusprofiiliga, mis kinnitati perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses DK/H/PSUR/0007/001 (lõpetatud 18. mail 2009).

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Teave farmakoloogia ja toimemehhanismi kohta on Euroopa Liidu liikmesriikides üldiselt ühetaoline.

Amlodipiini efektiivsuse osas kliiniliste nähtude ennetamisel südamepärasteritõvega patsientidel peeti uuringu CAMELOT (amlodipiin vs. enalapriil tromboosjuhtumite esinemise vähendamisel) tulemusi vastuvõetavaks. Inimravimite komitee soovitusel kohaselt lisas müügiloa hoidja vastavas lõiku täiendatud tabeli andmetega enalapriili ravirühmast ja ka liitulemusnäitaja kõik komponendid.

Müügiloa hoidja nõustus kustutama uuringu PREVENT (Norvasci prospektiivne randomiseeritud vaskulaarsete toimete hindamise uuring) tulemustel põhineva kokkuvõtte, sest inimravimite komitee oli seisukohal, et seda uuringut tähtsustatakse üle ja tuleks seetõttu jätta välja.

Amlodipiini kasutamist südamepuudulikkusega patsientidel kirjeldati uuringutega PRAISE (amlodipiini prospektiivne randomiseeritud elulemuse hindamine) ja PRAISE-2. Need platseebokontrolliga uuringud näitasid, et kõikidest põhjustest tingitud suremuse osas ei erinenud amlodipiin platseebost. Selles patsiendipopulatsioonis esines kõrvalnähuna siiski rohkem kopsuturse.

Lõigus kirjeldatakse ka suurt randomiseeritud kontrollitud uuringut ALLHAT (antihüpertensiivse ja lipiide vähendava raviga südameinfarkti ennetamise uuring), millest saadi ulatuslikud andmed suremuse ja haigestumuse kohta. ALLHATi-uuringus võrreldi uuemaid ravimeid: amlodipiini või lisinopriili (ACE-inhibiitor) tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga kasutamisel esmavaliku ravina kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral. Tõendati, et kõikides patsientide alarühmades on amlodipiini toime kardiovaskulaarjuhtudele võrreldavad diureetikumide vastava toimega (väljakujunenud standard).

Väljapakutud ühtlustatud tekst lastel kasutamise kohta on kokku lepitud artikli 45 kohase pediaatriamenetlusega NL/W/0002/pdWS/001, mis lõpetati 21. oktoobril 2009. Inimravimite komitee pidas seda vastuvõetavaks.

Lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused

Euroopa Liidu riiklike ravimi omaduste kokkuvõtete põhiteksti farmakokineetiliste omaduste kohta toetavad müügiloa taotluses esitatud andmed ja see on sarnane või ühetaoline väljapakutud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte tekstiga.

Suu kaudu manustatava amlodipiini ohutusprofiili ja farmakokineetilisi omadusi kroonilise stabiilse maksapuudulikkusega patsientidel (n = 12) ja rühmal tervenevatel maksakahjustuseta inimestel (n = 8) võrrelnud avatud uuringu andmeid peeti siiski ebakvaliteetseteks. Inimravimite komitee oli seisukohal, et selle uuringu kokkuvõtet ei tohi lisada ravimi omaduste kokkuvõtte vastavasse lõiku. Müügiloa hoidja nõustus selle uuringu kokkuvõtte välja jätma, märkides üksnes, et olemasolevad kliinilised andmed on väga piiratud ja et maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mille tõttu pikeneb neil poolväärtusaeg ja suureneb kõveraalne pindala.

Raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud.

Väljapakutud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 5.2 lastel kasutamise tekst on kokkulepitud tekst artikli 45 kohasest pediaatriamenetlusest. Vastavalt ohutusprofiilile, on ka amlodipiini eakatel kasutamise tekst sarnane kogu Euroopa Liidu riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks väljapakutud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 5.3 sõnastust, kus olid esitatud lühikokkuvõtted reproduktiivtoksilisuse, kartsinogeensuse ja mutageneesi kohta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehtede muutmise alused

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehtede ühtlustamine;
- müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe hindamisel tugineti esitatud dokumentide ning inimravimite komitees toimunud teaduslikule arutelule,

soovitas inimravimite komitee muuta Norvasci ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.