

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO
PAKEITIMO PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Norvasc ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Norvasc (amlodipinas) yra prie dihidropiridinių priskiriamas kalcio jonų antagonistas. Amlodipinas mažina miokardo išemiją, išplėsdamas pagrindines vainikines arterijas ir taip pagerindamas širdies aprūpinimą deguonimi bei mažindamas periferinį atsparumą (pokrūvį) ir taip sumažindamas miokardo deguonies suvartojimą.

Kadangi valstybių narių priimti nacionaliniai sprendimai dėl pirmiau minėto preparato rinkodaros teisės skyrėsi, bendrovė „Pfizer Limited“ (nacionalinių rinkodaros teisės turėtojų vardu) Europos vaistų agentūrai pranešė apie oficialų kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį, kurio tikslas – panaikinti nacionalinių minėto preparato charakteristikų santraukų skirtumus ir suderinti jas visoje ES.

- **Kokybės klausimai**

Rinkodaros teisės turėtojas pasinaudojo galimybe kreipimosi procedūros metu suderinti Norvasc ir susijusių pavadinimų vaistų kokybės dokumentų rinkinį.

Pateiktas suderintas veikliosios medžiagos (amlodipino besilato) ir preparatų, kurių sudėtyje yra šios medžiagos, – Norvasc 5 ir 10 mg tablečių ir Norvasc 5 ir 10 mg kapsulių – dokumentų rinkinys.

Veikliosios medžiagos dokumentų rinkinys suderintas suteikus atitiktį Europos farmakopėjos reikalavimams patvirtinantį tinkamumo sertifikatą. Amlodipino besilatas, kuriam suteiktas šis tinkamumo sertifikatas, bus vienintelis veikliosios medžiagos, naudojamos tablečių ir kapsulių gamyboje, šaltinis.

Informacija apie tablečių ir kapsulių kūrimą, gamybą ir kontrolę pateikta tinkamai. Atliktų tyrimų rezultatai patvirtina, kad svarbios preparato kokybės charakteristikos yra pakankamai panašios, o tai leidžia daryti išvadą, kad šių preparatų poveikis turėtų būti patenkinamas ir panašus.

Ir tablečių, ir kapsulių tinkamumo laikas pagrįstas tinkamais stabilumo tyrimų duomenimis. Kapsulių informaciniuose dokumentuose nurodyta sąlyga „Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje“. Tablečių informaciniuose dokumentuose nurodyta laikymo sąlyga „Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje“.

- **Veiksmingumo ir saugumo klausimai**

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Pagrindinė anginos ir hipertenzijos indikacija patvirtinta visose ES valstybėse narėse. Vazospastinės (Prinzmetalio) anginos indikacija patvirtinta visose ES valstybėse narėse, išskyrus Daniją, Islandiją, Norvegiją ir Švediją. CHMP nusprendė, kad duomenys, kuriais pagrįstos pasiūlytos hipertenzijos, lėtinės stabiliosios krūtinės anginos ir vazospastinės (Prinzmetalio) anginos indikacijos, yra priimtini ir pritarė šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formuluotei:

„Hipertenzija

Lėtinė stabilioji krūtinės angina

Vazospastinė (Prinzmetalio) angina“.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaisto dozavimo nurodymai (įskaitant didžiausią dozę) suderinti visose ES šalyse. Visose šalyse rekomenduojama pradinė dozė suaugusiesiems yra 5 mg. Ją galima didinti iki didžiausios 10 mg dozės. CHMP laikėsi nuomonės, kad kartu su pirmine paraiška pateikti duomenys tinkamai pagrindžia rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytą tekstą.

Daugumos, bet ne visų šalių Norvasc informaciniuose dokumentuose pateikiamos rekomendacijos dėl šio vaisto dozavimo vartojant jį kartu su vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos. Tik Austrijos, Kipro ir Graikijos informaciniuose dokumentuose yra sakinyss dėl jo vartojimo kartu su vaistais nuo anginos. CHMP sutiko, kad gydymas dviejų ir, kaip neseniai pasiūlyta, net trijų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos deriniu yra dažnai taikoma praktika, kadangi taip rekomenduojama tarptautinėse hipertenzijos gydymo gairėse. Nuspręsta, kad šio vaisto skyrimas kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo anginos taip pat priimtinas, todėl į šį preparato charakteristikų santraukos skyrių įtraukta atitinkama informacija.

Šiuo metu rinkodaros teisės turėtojas neturi ES patvirtintos dozavimo formos, kurioje būtų 2,5 mg amlodipino ir kurią būtų galima skirti vaikams. Kadangi šios 30 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros pradžioje nė vienoje ES valstybėje narėje nebuvo patvirtinta galimybė 5 mg tabletę su vagele dalyti į dvi dalis ir jos patvirtinti neprašyta, nuspręsta, kad ji nesvarstyтина šios procedūros metu.

Daugumoje ES valstybių narių rekomendacijos dėl vaisto skyrimo vyresnio amžiaus žmonėms ir pacientams, turintiems inkstų funkcijos sutrikimų, jau suvienodintos. Dauguma šalių vyresnio amžiaus žmonėms be jokių išimčių rekomenduoja skirti įprastas suaugusiesiems numatytas vaisto dozes. Įprastos suaugusiesiems numatytos dozės rekomenduojamos ir vyresnio amžiaus žmonėms, ir inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, vartojamo vaisto pusėjimo trukmė buvo ilgesnė, nei sveikų tiriamųjų. Gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, plotas po kreive (AUC) taip pat buvo didesnis, nei jį skiriant sveikiems tiriamiesiems. Vaisto dozavimo rekomendacijų šiai pacientų grupei nėra, todėl rinkodaros teisės turėtojas nusprendė, kad reikėtų rekomenduoti būti apdairiems amlodipiną skiriant pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Kontraindikacijų skyrius atitinka pagrindines saugumo charakteristikas (angl. *Core Safety Profile*, CSP), kurios patvirtintos 2009 m. gegužės 18 d. PSUR darbo padalijimo procedūros DK/H/PSUR/0007/001 metu. Todėl CHMP sutiko, kad 4.3 skyrius, kuriame pateikiama rinkodaros teisės turėtojo pasiūlyta formuluotė, yra priimtinas.

CHMP pritarė šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formuluotei:

„Amlodipino negalima vartoti pacientams:

- *kurie yra itin jautrūs dihidropiridino dariniams, amlodipinui arba bent vienai pagalbinei medžiagai;*
- *kuriems nustatyta sunki hipotenzija;*
- *kurie patyrė šoką (įskaitant kardiogeninį šoką);*
- *kuriems diagnozuota kairiojo skilvelio išvaymo trakto obstrukcija (pvz., didelio laipsnio arterijos stenozė);*
- *kuriems nustatytas hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.“*

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasiūlytos suderintos preparato charakteristikų santraukos sakinyje dėl amlodipino skyrimo vaikams grindžiamas 45 straipsnyje numatytos pediatriinės procedūros rezultatais, įtrauktais į 4.2 skyrių, kuriame pateikiamos rekomendacijos dėl vaisto dozavimo 6–17 metų vaikams.

CHMP atsižvelgė į tai, kad 4.4 skyrius atitinka pagrindines saugumo charakteristikas, patvirtintas 2009 m. gegužės 18 d. PSUR darbo padalijimo procedūros DK/H/PSUR/0007/001 metu. Tačiau jis nusprendė, kad 4.4 skyriuje reikia pateikti tikslesnę informaciją apie vaisto dozavimą ir rekomenduoti būti apdairiems šiuo vaistu gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi šiuo klausimu duomenų sukaupta labai nedaug.

Į šį skyrių taip pat įtrauktas perspėjimas dėl pacientų, kuriems nustatytas širdies nepakankamumas, ir bendro pobūdžio teiginys, kad kongestiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams vartojant kalcio kanalų blokatorius gali padidėti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių ir mirtingumo rizika.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CHMP laikėsi nuomonės, kad rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytoje preparato charakteristikų santraukoje pateikta pakankamai informacijos apie galimą amlodipino sąveiką su vaistais nuo hipertenzijos. Tačiau, CHMP nuomone, rinkodaros teisės turėtojo pateiktų leidiniuose paskelbtų duomenų nepakanka teiginiui, kad šis vaistinis preparatas nesąveikauja su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, antibiotikais ir geriamaisiais hipoglikeminiais vaistais, patvirtinti, nes šie duomenys sukaupiti ne tuo tikslu atliktų farmakokinetinių / sąveikos tyrimų metu. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad šią informaciją iš 4.5 skyriaus reikėtų išbraukti.

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Visose šalyse patvirtintas arba į pasiūlytą preparato charakteristikų santrauką įtrauktas ES darbo padalijimo procedūros metu patvirtintų preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyriaus tekstas.

Tačiau CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti su nėštumu ir vaisingumu susijusias teksto dalis. Kadangi leidiniuose paskelbtas ne vienas straipsnis apie atliekant tyrimus su žmonėmis ir gyvūnais nustatytas spermos anomalijas, rinkodaros teisės turėtojas sutiko atnaujinti su vaisingumu susijusias informacijos dalį ir joje nurodyti, jog nepaisant to, kad klinikinių tyrimų duomenų apie galimą amlodipino poveikį vaisingumui nepakanka, atliekant vieną tyrimą su žiurkėmis buvo nustatytas nepageidaujamas šio vaisto poveikis patinėlių vaisingumui.

Atsižvelgdamas į CHMP rekomendaciją, su nėštumu susijusios informacijos dalį rinkodaros teisės turėtojas taip pat papildė trumpu sakiniu apie tyrimų su gyvūnais metu nustatytą toksinį poveikį reprodukcijai (ir kryžminėmis nuorodomis į 5.3 skyrių).

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Visos šalys, išskyrus Vokietiją ir Austriją, patvirtino arba į pasiūlytą preparato charakteristikų santrauką įtraukė ES darbo padalijimo procedūros metu patvirtintą preparato charakteristikų santraukos 4.7 skyriaus tekstą. Vokietijos ir Austrijos preparato informaciniuose dokumentuose rekomenduojama būti apdairiems, ypač gydymo pradžioje, koreguojant vaisto dozę, pereinant nuo vieno gydymo būdo prie kito ir vaistą vartojant kartu su alkoholiu. Tačiau rinkodaros teisės turėtojas laikosi nuomonės, kad į pasiūlytą suderintą preparato charakteristikų santrauką įtrauktame preparato charakteristikų santraukos tekste pateikta pakankamai informacijos šiuo klausimu, ir CHMP tam pritarė.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai 4.8 skyriaus formuluotei, kuri atitinka 2009 m. gegužės 18 d. PSUR darbo padalijimo procedūros DK/H/PSUR/0007/001 metu patvirtintas pagrindines saugumo charakteristikas. Be to, CHMP rekomendavo į šį skyrių taip pat įtraukti informaciją apie ekstrapiramidinį sindromą (EPS), kadangi jis jau buvo aptartas 2009 m. gegužės mėn. užbaigtos PSUR darbo padalijimo procedūros metu; kitą peržiūrą numatoma atlikti per antrosios

PSUR darbo padalijimo procedūros vertinimą, kuris numatytas 2011 m. gegužės mėn. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko su CHMP rekomendacija įtraukti informaciją apie EPS į šį skyrių.

4.9 skyrius. Perdozavimas

Visų šalių šio preparato informacinių dokumentų skyriaus tekstas sutampa su ES darbo padalijimo procedūros metu patvirtintų preparato charakteristikų santraukos 4.9 skyriaus tekstu arba yra į jį panašus. CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai 4.9 skyriaus formuluotei, kuri atitinka 2009 m. gegužės 18 d. PSUR darbo padalijimo procedūros DK/H/PSUR/0007/001 metu patvirtintas pagrindines saugumo charakteristikas.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

ES valstybių narių preparato informaciniuose dokumentuose pateikiama informacija apie vaisto farmakologines savybes ir veikimo būdą yra labai nuosekli.

Dėl amlodipino veiksmingumo siekiant išvengti klinikinių reiškinių vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams nuspręsta, kad palyginamojo amlodipino ir enalaprilio tyrimo CAMELOT (angl. *Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) rezultatai priimtini, ir rinkodaros teisės turėtojas, atsižvelgdamas į CHMP pasiūlymą, į šį skyrių įtraukė peržiūrėtą lentelę su enalaprilio gydymo atšakos duomenimis bei visus gydymo rezultatų vertinimo galutinius atskaitos taškus, kaip siūlė CHMP.

Rinkodaros teisės turėtojas sutiko iš šio skyriaus išbraukti perspektyvinio Norvasc tyrimo PREVENT (angl. *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*) rezultatais pagrįstą informacijos santrauką, kadangi CHMP laikėsi nuomonės, kad šis tyrimas buvo pernelyg sureikšmintas, todėl neturėtų būti įtrauktas į šį skyrių.

Dėl amlodipino skyrimo pacientams, kuriems nustatytas širdies nepakankamumas: šiame skyriuje aprašyti amlodipino tyrimai PRAISE (angl. *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*) ir PRAISE-2. Atlikus šiuos placebo kontroliuojamus tyrimus nustatyta, kad pagal mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklį amlodipinas visiškai nesiskiria nuo placebo. Tačiau šioje pacientų populiacijoje nustatyta daugiau vaistinio preparato sukeliama nepageidaujamo reiškinio plaučių edemos atvejų.

Šiame skyriuje taip pat aprašytas didelis atsitiktinės atrankos kontroliuojamas tyrimas ALLHAT (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), kurį atliekant sukaupta išsamių duomenų apie pacientų mirtingumą ir sergamumą. Atlikus tyrimą ALLHAT, kurio metu buvo lyginamas pirmos eilės terapijos naujesniais vaistais amlodipinu arba lizinoprilu (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi) ir terapijos tiazidų grupės diuretikų chlortalidonu poveikis lengva arba vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams, nustatyta, kad amlodipino ir diuretikų poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniams buvo panašus (nustatytas standartas) visuose pacientų pogrupiuose.

Pasiūlytas tekstas dėl preparato vartojimo vaikų populiacijoje suderintas 2009 m. spalio 21 d. užbaigtos 45 straipsnyje numatytos pediatriinės procedūros NL/W/0002/pdWS/001 metu; CHMP nusprendė, kad jis yra priimtinas.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Pagrindiniai informacijos apie vaisto farmakokinetines savybes tekstai, pateikiami ES valstybių narių Norvasc preparato charakteristikų santraukose, pagrįsti duomenimis, kurie buvo pateikti kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę, ir yra panašūs arba visiškai tokie pat kaip pasiūlytos suderintos preparato charakteristikų santraukos tekstas.

Tačiau nuspręsta, kad pateikti atviro tyrimo, kuriuo siekta palyginti geriamojo amlodipino preparato saugumą ir farmakokinetines charakteristikas gydant stabiliu lėtiniu kepenų nepakankamumu sergančius pacientus (n=12) ir sveikstančius tiriamuosius, kurių kepenų funkcija nesutrikusi (n=8), duomenys yra prastos kokybės, ir CHMP laikėsi nuomonės, kad šio tyrimo santraukos nereikėtų

įtraukti į šį preparato charakteristikų santraukos skyrių. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko iš šio skyriaus išbraukti šio tyrimo santrauką ir jame tik nurodyti, kad klinikinių tyrimų duomenų yra labai nedaug ir kad pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme amlodipino klirensas sumažėjęs, todėl šio vaisto pusėjimo trukmė ilgesnė, o AUC – didesnis.

Amlodipino farmakokinetinių savybių gydant pacientus, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų, tyrimų neatlikta.

Pasiūlytas suderintos preparato charakteristikų santraukos 5.2 skyriaus tekstas, susijęs su preparato vartojimu vaikų populiacijoje, yra 45 straipsnyje numatytos pediatrinės procedūros metu patvirtintas tekstas. Visų ES valstybių narių amlodipino charakteristikų santraukose pateikiama panaši pagrindines saugumo charakteristikas atitinkanti informacija apie preparato vartojimą vyresnio amžiaus žmonių populiacijoje.

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

CHMP nusprendė, kad pasiūlytos suderintos preparato charakteristikų santraukos 5.3 skyriaus, kuriame pateikiamos glaustos informacijos apie toksinį poveikį reprodukcijai bei kancerogeninį ir mutageninį poveikį santraukos, formuluotė yra priimtina.

Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- šis kreipimasis buvo susijęs su preparato charakteristikų santraukos, pakuotės lapelio ir ženklavimo suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyti preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia moksline diskusija;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Norvasc ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) vaistų, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.