

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA
TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS
ZĀĻU AĢENTŪRA**

Zinātniskie secinājumi

Norvasc un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Norvasc (amlodipīns) ir dihidropiridīnu grupas kalcija jonu antagonists. Amlodipīns mazina miokarda išēmiju, paplašinot galvenās koronārās artērijas, uzlabojot skābekļa piegādi sirdij un mazinot perifēro pretestību (pēcslodzi), samazinot skābekļa patēriņu miokardā.

Tā kā dalībvalstis pieņēmušas atšķirīgus lēmumus par iepriekš minētā preparāta reģistrāciju, *Pfizer Limited* (valstu reģistrācijas apliecību īpašnieku vārdā) ierosināja *EMA* veikt oficiālu pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai atrisinātu atšķirības starp valstīs reģistrētiem zāļu aprakstiem iepriekš minētajam preparātam un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā Eiropas Savienībā.

• Kvalitātes jautājumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izmantoja iespēju pārvērtēšanas procedūras ietvaros saskaņot *Norvasc* un sinonīmisko nosaukumu zāļu kvalitātes dosjē.

Saskaņoto dosjē iesniedza aktīvai vielai (amlodipīna bezilātam) un šo vielu saturošiem preparātiem: *Norvasc* 5 mg un 10 mg tabletes, *Norvasc* 5 mg un 10 mg kapsulas.

Aktīvās vielas dosjē saskaņošanu veica, ieviešot Piemērošanas sertifikātu ar Eiropas farmakopejas (*CEP*) prasībām. *CEP* sertificētais amlodipīna bezilāts būs vienīgais aktīvās vielas avots, ko izmantos tablešu un kapsulu ražošanai.

Informācija par tablešu un kapsulu izstrādi, ražošanu un kontroli bija iesniegta apmierinošā veidā. Veikto pārbaūžu rezultāti liecina par apmierinošu nozīmīgāko preparāta kvalitātes īpašību viendabīgumu un vienveidību, un tas savukārt ļauj secināt, ka šiem preparātiem vajadzētu būt apmierinošai un vienveidīgai iedarbībai.

Gan tabletēm, gan kapsulām derīguma termiņu apliecina atbilstoši stabilitātes dati. Kapsulu zāļu aprakstā ir iekļauti norādījumi par uzglabāšanu "Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C". Tablešu zāļu aprakstā ir iekļauti norādījumi par uzglabāšanu "Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C".

• Efektivitātes un drošības jautājumi

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Visās Eiropas Savienības dalībvalstīs kā galvenā indikācija ir apstiprināta stenokardija un hipertensija. Specifiska vazospastiskās (Princmetāla) stenokardijas indikācija ir apstiprināta visās Eiropas Savienības dalībvalstīs, izņemot Dāniju, Īslandi, Norvēģiju un Zviedriju. Datus, kas apliecina ierosinātās hipertensijas, hroniskas stabilas stenokardijas un vazospastiskas (Princmetāla) stenokardijas indikācijas *CHMP* uzskatīja par pieņemamiem un apstiprināja šādu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātu formulējumu:

„Hipertensija

Hroniska stabila stenokardija

Vazospastiska (Princmetāla) stenokardija”

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Norādījumi par devām (arī par maksimālo devu) ir saskaņoti visās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Visās valstīs pieaugušajiem ieteikta 5 mg sākumdeva, ko var palielināt līdz maksimāli 10 mg. CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto tekstu apliecina kopā ar sākotnējo pieteikumu iesniegtie dati.

Lielākajā daļā valstu, bet ne visās, ir ieteikumi par devām, lietojot kombinācija ar antihipertensīviem līdzekļiem. Tikai Austrijā, Kiprā un Grieķijā ir sniegta informācija par lietošanu kombinācijā ar antianginālām zālēm. CHMP apstiprināja, ka kombinētu terapiju ar diviem un pēdējā laikā pat ar trim antihipertensīviem līdzekļiem izmanto bieži, jo to iesaka starptautiskās hipertensijas ārstēšanas vadlīnijas. Uzskatīja, ka kombinēta terapija ar citiem antiangināliem līdzekļiem arī ir pieņemama un ir atbilstoši atspoguļota šajā zāļu apraksta apakšpunktā.

Pašlaik reģistrācijas apliecības īpašniekam Eiropas Savienībā nav reģistrēta zāļu forma, kas piegādā 2,5 mg amlodipīna lietošanai bērniem. Tā kā informācija par iespēju salauzt 5 mg tableti ar dalījuma līniju šīs saskaņā ar 30. pantu veiktās pārvērtēšanas procedūras sākumā nebija apstiprināta vai iesniegta apstiprināšanai nevienā Eiropas Savienības dalībvalstī, uzskatīja, ka šis jautājums neattiecas uz šo procedūru.

Informācija par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jau ir saskaņota lielākajā daļā Eiropas Savienības dalībvalstu. Lielākajā daļā valstu gados vecākiem cilvēkiem ieteikts lietot parastās pieaugušo devas bez kvalifikācijas. Parastās pieaugušajiem izmantotās devas ir ieteiktas arī gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pusperiods pacientiem ar aknu darbības traucējumiem bija garāks nekā veseliem pacientiem. Turklāt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem laukums zem līknes (*AUC*) bija lielāks nekā veseliem pacientiem. Ieteikumi par devām nav apstiprināti un tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja par piemērotu ieteikt ievērot piesardzību, lietojot amlodipīnu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Kontrindikāciju apakšpunkts atbilst drošības profilam (*Core Safety Profile; CSP*), kas apstiprināti 2009. gada 18. maijā pabeigtās *PSUR* darba dalīšanas procedūras DK/H/PSUR/0007/001 laikā. Tādēļ CHMP piekrita, ka 4.3. apakšpunktu var apstiprināt ar reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto formulējumu.

CHMP piekrita šādam reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātajam formulējumam:

“Amlodipīns ir kontrindicēts pacientiem, kam ir

- *paaugstināta jutība pret dihidropiridīna atvasinājumiem, amlodipīnu vai kādu no palīgvielām;*
- *smaga hipotensija;*
- *šoks (arī kardiogēnais šoks);*
- *kreisā kambara izplūdes trakta nosprostošanās (piemēram, smagas pakāpes aortālā vārsta stenoze);*
- *hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.”*

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Informācija par amlodipīna lietošanu bērniem ierosinātajā saskaņotajā zāļu aprakstā ir pamatota ar 45. panta pediatrikās procedūras iznākumu, kas ir iekļauts 4.2. apakšpunktā, kur sniegti ieteikumi par devām 6–17 gadus veciem bērniem.

CHMP ņēma vērā, ka 4.4. apakšpunkts atbilst *CSP*, kas apstiprināti 2009. gada 18. maijā pabeigtās *PSUR* darba dalīšanas DK/H/PSUR/0007/001 procedūras laikā. Tomēr *CHMP* vienojās, ka, ņemot vērā faktu, ka ir pieejams ļoti maz datu, nepieciešama sīkāka informācija par devām, kas iesaka ievērot piesardzību pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un iekļāva šādu informāciju šajā apakšpunktā.

Turklāt tika iekļauta arī informācija par piesardzību pacientiem ar sirds mazspēju, kā arī vispārēja informācija, ka kalcija kanālu blokatori var nākotnē palielināt kardiovaskulāru traucējumu un mirstības risku pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajā zāļu aprakstā jautājums par iespējamo amlodipīna mijiedarbību ar antihipertensīviem līdzekļiem ir atbilstoši iztirzāts. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie publicētie dati nav pietiekami, lai atbalstītu ierosinājumu norādīt, ka nav raksturīga mijiedarbība ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, antibiotikām un perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, jo tie nav iegūti no īpaši plānotiem farmakokinētikas/mijiedarbības pētījumiem. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka šī informācija no 4.5. apakšpunkta ir jāizņem.

4.6. apakšpunkts – Grūtniecība un zīdīšanas periods

Visās valstīs ir apstiprināts vai ierosinātajā zāļu aprakstā iekļauts Eiropas Savienības darba dalīšanas procedūras rezultātā apstiprinātais *CSP* 4.6. apakšpunkta teksts.

Tomēr *CHMP* ieteica veikt dažas izmaiņas apakšpunktos par grūtniecību un auglību. Tā kā ir bijušas vairākas publikācijas par spermas pārmaiņām cilvēkiem un dzīvniekiem veiktos pētījumos, reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita atjaunināt apakšpunktu par auglību, norādot, ka, lai gan klīniskie dati par iespējamo amlodipīna ietekmi uz auglību nav pietiekami, vienā pētījumā ar žurkām ir konstatēta nelabvēlīga ietekme uz tēviņu auglību.

Reaģējot uz *CHMP* ieteikumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks apakšpunktā par grūtniecību (ar krustenisku atsauci uz 5.3. apakšpunktu) pievienoja īsu tekstu par reproduktīvo toksicitāti ar dzīvniekiem veiktos pētījumos.

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Visas dalībvalstis, izņemot Vāciju un Austriju, ir apstiprinājušas vai ievieš Eiropas Savienības darba dalīšanas procedūras laikā apstiprināto *CSP* 4.7. apakšpunkta tekstu. Vācijas un Austrijas zāļu aprakstā iekļautajā tekstā ieteikts ievērot piesardzību, īpaši ārstēšanas sākumā, devas pielāgošanas laikā, mainot terapiju un lietojot vienlaikus ar alkoholu. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka *CSP* teksts, kas iekļauts ierosinātajā saskaņotajā zāļu aprakstā, atbilstoši izklāsta šo jautājumu, un *CHMP* to apliecina.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka 4.8. apakšpunktam ierosināto tekstu, kas atbilst drošības profilam kas apstiprināti *PSUR* darba dalīšanas procedūrā DK/H/PSUR/0007/001 2009. gada 18. maijā. *CHMP* ieteica iekļaut arī ekstrapiramidālo sindromu (EPS), jo EPS jau ir apspriests *PSUR* darba dalīšanas procedūrā, kas beigusies 2009. gada maijā un paredzama turpmāka datu pārskatīšana, otrā *PSUR* novērtēšanas darba dalīšanas procedūrā, kas ieplānota 2011. gada maijā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja EPS iekļaušanu saskaņā ar *CHMP* ieteikumu.

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Visās valstīs iekļauts precīzs Eiropas Savienības darba dalīšanas procedūras laikā apstiprinātais *CSP* 4.9. apakšpunkta teksts vai tam līdzīgs teksts. *CHMP* apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka 4.9. apakšpunktam ierosināto tekstu, kas atbilst *CSP*, kas pieņemti 2009. gada 18. maijā pabeigtās *PSUR* darba dalīšanas DK/H/PSUR/0007/001 procedūras laikā.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Informācija par farmakoloģiju un darbības veidu Eiropas Savienības dalībvalstīs galvenokārt ir vienāda.

Attiecībā uz amlodipīna efektivitāti, novēršot klīniskus traucējumus pacientiem ar koronāro artēriju slimību (KAS), uzskatīja, ka CAMELOT (*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* – Amlodipīna un enalapila salīdzinājums trombozes gadījumu ierobežošanā) pētījuma rezultāti ir pieņemami un reģistrācijas apliecības īpašnieks šajā apakšpunktā pēc CHMP ieteikuma iekļāva pārskatītu tabulu ar datiem, kas iegūti enalapila terapijas grupā, kā arī pilnīgu saliktā iznākuma sastāvdaļu izklāstu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita dzēst kopsavilkumu, kas izveidots, pamatojoties uz PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* – Prospektīvs nejaušināts Norvasc ietekmes uz asinsvadiem novērtējums) pētījuma rezultātiem, jo CHMP uzskatīja, ka šis pētījums ir pārmērīgi interpretēts un tādēļ to nevajadzētu iekļaut.

Attiecībā uz amlodipīna lietošanu pacientiem ar sirds mazspēju ir aprakstīti pētījumi PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation* – Prospektīvs nejaušināts amlodipīna nodrošinātas dzīvildzes novērtējums) un PRAISE-2. Šie placebo kontrolētie pētījumi parādīja, ka nav atšķirības starp amlodipīnu un placebo jebkāda cēloņa mirstības ziņā. Tomēr šajā pacientu populācijā konstatēja palielinātu plaušu tūskas kā nevēlamas blakusparādības sastopamību.

Šajā apakšpunktā ir aprakstīts arī ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* – Pētījums par antihipertensīvo un lipīdu līmeni pazeminošo terapiju sirdslēkmes novēršanai), kas bija liels, nejaušināts, kontrolēts pētījums, kas sniedza plašus datus par mirstību un saslimstību. ALLHAT pētījumā, kurā salīdzināja jaunākos medikamentozās terapijas veidus: amlodipīnu vai lizinoprilu (AKE inhibitoru) kā pirmās rindas terapiju ar tiazīdu grupas diurētisko līdzekli hlortalidonu vieglas līdz vidēji smagas hipertensijas gadījumā, pierādīja, ka amlodipīna ietekme uz kardiovaskulāriem iznākumiem visās pacienšu apakšgrupās bija līdzīga kā diurētiskiem līdzekļiem (apstiprinātam standartam).

Vienošānās par ierosināto saskaņoto tekstu par lietošanu bērniem ir panākta saskaņā ar 45. pantu veiktajā pediatrikajā procedūrā NL/W/0002/pdWS/001, kas pabeigta 2009. gada 21. oktobrī, un CHMP to uzskatīja par pieņemamu.

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

Pamattēksts par farmakokinētiskajām īpašībām Norvasc valstu zāļu aprakstos Eiropas Savienībā atbalsta dati, kas iesniegti kopā ar reģistrācijas pieteikumu, un tie ir līdzīgi vai identiski tekstam ierosinātajā saskaņotajā zāļu aprakstā.

Tomēr uzskatīja, ka datu, kas iesniegti no atklāta pētījuma, lai novērtētu iekšķīgi lietota amlodipīna drošību un farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar stabilu hronisku aknu mazspēju (n=12) salīdzinājumā ar atveseļojošos pacientu grupu bez aknu darbības traucējumiem (n=8), ir sliktas kvalitātes, un CHMP uzskatīja, ka šā pētījuma kopsavilkumu nevajadzētu iekļaut šajā zāļu apraksta apakšpunktā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita izņemt šā pētījuma kopsavilkumu, tikai norādot, ka ir pieejams ļoti maz klīnisko datu un ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā zālēm ir ilgāks pusperiods un palielināts AUC.

Amlodipīna farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Ierosinātais saskaņotā zāļu apraksta 5.2. apakšpunkta teksts par lietošanu bērniem ir tas, par kuru panākta vienošanās saskaņā ar 45. pantu veiktās pediatrikās populācijas laikā. Arī teksts par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem amlodipīnam ir līdzīgs visos Eiropas Savienības valstu zāļu aprakstos atbilstoši CSP.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošību

CHMP uzskatīja, ka ierosinātais saskaņotais zāļu apraksta formulējums 5.3. apakšpunktam, kas ietvēra īsus kopsavilkumus par reproduktīvo toksikoloģiju, kanceroģenēzi un mutagenēzi, ir pieņemams.

Pamatojums zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju izmaiņu veikšanai

Tā kā:

- pārvērtēšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Norvasc* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.