



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes
Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes
(Amlodipinum)**

Reģ.Nr. 14-0156

Reģ.Nr. 14-0157

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Ingen Pharma SIA,
Latvija**

PNZ sagatavošanas datums: 2015. gada 9. jūnijs

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids/Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes
Aktīvās viela	Amlodipinum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes
Farmakoterapeitiskā grupa	kalcija kanālu blokators
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	C08CA01
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Ingen Pharma SIA, Kārļa Ulmaņa gatve 119, Mārupe, Mārupes novads, LV-2167, Latvija
Procedūras numurs	14-0156 14-0157
Procedūra pabeigta	25.08.2014

I. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošumu un efektivitāti, atbilstoši MK 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) ir reģistrējusi un piešķirusi reģistrācijas apliecību firmas Ingen Pharma SIA, Latvija, zālēm Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes un Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes. Reģistrācijas apliecības ir derīgas no 25.08.2014 līdz 24.08.2019.

Amlodipine Ingen Pharma 5 mg un 10 mg tabletes ir recepšu zāles.

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pants - *iesniegums ģenēriskām zālēm*. Šī nacionālā reģistrācijas procedūra attiecas uz ģenērisko pieteikumu, kurā pierādīta ģenērisko zāļu būtiska līdzība ar atsaucē (oriģinālajām) zālēm Norvasc 5 mg un 10 mg tabletes, Pfizer Limited, Latvija, kas Latvijā reģistrētas kopš 1997.gada (reģ.Nr.: 97-0600, 97-0601). Atsaucē zālēm Norvasc reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) p. – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai. Bioekvivalences pētījumā izmantotas Vācijas tirgū esošās zāles Norvasc 10 mg tabletes (Pfizer GmbH/Heinrich Mack Nachf.GmbH&Co, Vācija).

Iesniegums ģenēriskām zālēm izmanto atsauci uz informāciju, kas atrodama atsaucē zāļu reģistrācijas dokumentācijas farmakoloģiskajā, toksikoloģiskajā un klīniskajā daļā. Atsaucē

zāles ir zāles, kuras ir reģistrētas un tiek izplatītas pamatojoties uz pilnu reģistrācijas dokumentācijas komplektu, kas ietver ķīmisko, bioloģisko, farmaceitisko, farmakotoksikoloģisko un klīnisko pētījumu datus. Šī informācija pilnībā publiski nav pieejama. Ģenēriskās zāles var reģistrēt pēc atsaucēs zāļu datu aizsardzības perioda beigām.

Zāles nav reģistrētas citās valstīs.

Nav bijuši gadījumi, kad atteikta zāļu reģistrācija.

Zāļu raksturojums

Amlodipine Ingen Pharma 5 mg un 10 mg tabletes ir paredzētas lietošanai esenciāla hipertensijas un hroniskas stabilas un vazospastiskas stenokardijas gadījumā.

Parastā sākuma deva ir 5 mg dienā, devu var palielināt līdz 10 mg dienā.

Nav pietiekamas informācijas par amlodipīna efektivitāti un drošumu pediatrijas praksē, tādēļ bērniem līdz 18 gadu vecumam zāles nav ieteicams lietot.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

Katra tablete satur 5 mg vai 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: mikrokristāliskā celuloze, kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, cietes nātrija glikolāts (A tips) un magnija stearāts.

Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes: baltas, apaļas un plakanas tabletes 8 mm diametrā. Viena puse ar dalījuma līniju un otrā pusē iespiestu "AB5". Tableti var sadalīt vienādās devās.

Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes: baltas, apaļas un plakanas tabletes 10 mm diametrā. Viena puse ar dalījuma līniju un otrā pusē iespiestu "AB10." Tableti var sadalīt vienādās devās.

Zāles pieejamas PVH/PVdH/ alumīnija blisteros, iepakojumos pa 30 vai 90 tabletēm.

Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. ZVA ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

Aktīvā viela

Zāļu Amlodipine Ingen Pharma aktīvā viela ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā). Tā ir iekļauta Eiropas farmakopejā. Aktīvās vielas kvalitāte atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Aktīvās vielas specifiskācija ir atbilstoša, lai kontrolētu aktīvās vielas kvalitāti, un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību prasībām.

Stabilitātes pētījumi amlodipīnam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām. Ilgtermiņa un paātrināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato amlodipīna kvalitātes atbilstību specifiskācijas prasībām uzglabāšanas laikā.

Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg vai 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

Zālēm ir sekojošas palīgvielas: mikrokristāliskā celuloze, kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts, cietes nātrija glikolāts (A tips) un magnija stearāts.

Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes: baltas, apaļas un plakanas tabletes 8 mm diametrā. Viena puse ar dalījuma līniju un otrā pusē iespiestu "AB5". Tableti var sadalīt vienādās devās.

Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes: baltas, apaļas un plakanas tabletes 10 mm diametrā. Viena puse ar dalījuma līniju un otrā pusē iespiestu "AB10." Tableti var sadalīt vienādās devās.

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas (tablete) izstrāde ir atbilstoši aprakstīta un atbilst spēkā esošām Eiropas Savienības vadlīnijām.

P.3 Ražošana

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti.

P.4 Palīgvielu kontrole

Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Visas galaprodukta ražošanā izmantotās palīgvielas ir Eiropas farmakopejā aprakstītas vielas, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši Eiropas farmakopejas prasībām, izmantojot Eiropas farmakopejas metodes.

P.5 Galaprodukta kontrole

Produkta specifiskācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri, kas noteikti attiecīgā Eiropas farmakopejas monogrāfijā. Noteiktie parametri un to limiti ir atbilstoši šai zāļu formai.

Zāļu kontrolē izmantotās analītiskās metodes ir atbilstošas, ko apstiprina arī iesniegtie metožu validācijas dati. Galaprodukta specifiskācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifiskācijai.

P.6 Iepakojums

Zāles iepakotas PVH/PVdH/ alumīnija blisteros.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakšanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

P.7 Galaprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 4 gadi ar uzglabāšanas nosacījumiem „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.”.

Secinājumi

Zāļu *Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes* un *Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes* ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas normatīvo aktu prasībām.

Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu *Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes* un *Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes* nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Diskusija par neklīniskajiem aspektiem

Zāļu aktīvās vielas amlodipīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par amlodipīna papildus neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumam. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic. Šajā gadījumā ir pietiekama atsaucē uz informāciju, kas atrodama atsaucē zāļu farmakoloģiskās un toksikoloģiskās dokumentācijas daļā.

Reģistrācijas iesniedzēja neklīniskā eksperta ziņojumu sagatavojis eksperts ar atbilstošu kvalifikāciju. Eksperta ziņojums sagatavots 2008.gadā un tajā sniegta visa būtiskākā informācija par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām un toksikoloģiskām īpašībām. Ņemot vērā zāļu aktīvās vielas amlodipīna plašu lietošanu medicīnā, jauni vai papildus neklīniskie pētījumi nav nepieciešami.

III.2 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (VRN)

Amlodipine Ingen Pharma 5 mg un 10 mg tabletes ir paredzētas citu amlodipīnu saturošu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo amlodipīna apjomu, kas nonāks apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Šo iemeslu dēļ novērtējums vides riskam nav nepieciešams.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Farmakokinētika

Pēc terapeitisku devu lietošanas *per os* amlodipīns labi uzsūcas, maksimālo līmeni asinīs sasniedzot 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Amlodipīna absolūtā biopieejamība ir 64-80% robežās. Izkļiedes tilpums ir aptuveni 21 L/kg. *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka ap 97,5 % cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas proteīniem. Uztura uzņemšana amlodipīna uzsūkšanos neietekmē. Eliminācijas pusperiods no plazmas ir 35-50 stundas, un tas saglabājas nemainīgs, lietojot vienu devu dienā. Stabils līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 7-8 lietošanas dienām. Amlodipīns tiek aknās intensīvi metabolizēts līdz neaktīviem metabolītiem; 10% zāļu nepārveidotā formā un 60% - metabolītu formā izdalās ar urīnu.

Zāļu reģistrācijas pamatojumam iesniegts viens bioekvivalences pētījums (pētījuma Nr. 047/156/02). Tas ir randomizēts, divu periodu, krustenisks bioekvivalences pētījums tukšā dūšā, kurā salīdzinātas reģistrējamās (testa) zāles amlodipīns 10 mg tabletes ar atsauces zālēm Norvasc 10 mg tabletes (Pfizer GmbH/Heinrich Mack Nachf.GmbH&Co, Vācija). Pētījums veikts 2002.gada jūnijā –jūlijā Quinta-Analytica s.r.o, Prāgā, Čehijā. Ņemot vērā amlodipīna lineāro farmakokinētiku devu robežās no 2,5 mg līdz 10 mg, 10 mg tablešu stipruma izvēle salīdzinošā biopieejamības pētījuma veikšanai ir akceptējama.

Bioekvivalences pētījumā piedalījās 26 veseli brīvprātīgie. Lai noteiktu farmakokinētiskos rādītājus, tika ņemti asins paraugi pirms zāļu lietošanas un līdz 192 stundām pēc zāļu lietošanas. Starp abiem zāļu lietošanas periodiem bija ievērots 21 dienu ilgs zāļu izvadīšanas periods (*washout periods*).

Farmakokinētiskie rezultāti (netransformēti lielumi; aritmētiskais vidējais \pm SD)

Terapija	AUC _{0-t} ng/mL/h	AUC _{0-∞} ng/mL/h	C _{max} ng/mL	t _{max} h	T _{1/2} h
Testa zāles	309.45 \pm 40.18	326.83 \pm 41.73	5.74 \pm 30.17	7.47	42.34 h
Atsauces zāles	281.73 \pm 35.02	298.97 \pm 36.71	5.41 \pm 26.88	6.88	45.53 h
*Attiecība (testa/atsauces)	1.08	1.07	1.05	-	-
Attiecība (90% TI)	102.58 – 113.0	102.09 – 112.28	99.29 – 110.62	-	-
AUC _{0-∞} laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes intervālā no nulles līdz bezgalībai					
AUC _{0-t} laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes intervālā no nulles līdz t stundām					
C _{max} maksimālā koncentrācija plazmā					
T _{max} laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai					
T _{1/2} pusperiods					

Testa zāļu C_{max} un AUC 90% TI rādītāji, salīdzinot ar atsauces zālēm, ir vadlīnijā *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr** noteikto 80%-125% kritēriju robežās. Pamatojoties uz iesniegtā bioekvivalences pētījuma rezultātiem, testa zāles Amlodipine Ingen Pharma 10 mg ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm Norvasc 10 mg tabletes.

Pamatojums bioekvivalences pētījuma rezultātu ekstrapolēšanai uz Amlodipine Ingen Pharma 5 mg amlodipīna tabletēm, ir pamatots un saskaņā ar vadlīnijas *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, 4.1.6. apakšpunkta nosacījumiem.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Amlodipīna farmakodinamiskās īpašības ir labi zināmas. Amlodipīns ir kalcija jonu transmembrānās plūsmas inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un tas kavē kalcija jonu iekļūšanu sirds un asinsvadu muskulatūras šūnās. Amlodipīna hipotensīvās darbības pamatā ir tā tiešā relaksējošā ietekme uz asinsvadu gludajiem muskuļiem. Mehānisms, kādā veidā amlodipīns novērš stenokardiju, nav pilnīgi skaidrs, bet zināms, ka tas reducē kopējo išēmisko slodzi ar šādu divējādu iedarbību: 1) amlodipīns paplašina perifērās arteriolas un tādējādi reducē kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Tā kā sirds darbības frekvence saglabājas nemainīga, šāda sirds atslodze samazina enerģijas patēriņu miokardā un miokarda prasību pēc skābekļa; 2) amlodipīna darbības mehānisms iespējams ietver arī koronāro artēriju un koronāro arteriolu dilatāciju - gan neskartos, gan išēmiskos sirds apvidos. Šādas dilatācijas rezultātā pieaug skābekļa piegāde miokardam pacientiem ar koronāro artēriju spazmu (Princmetāla jeb variāto stenokardiju) un pavājinās smēķēšanas izraisītā koronārā vazokonstrikcija. Amlodipīna efektivitāte ir labi zināma no tā plašās lietošanas klīniskā praksē. Jauni dati par amlodipīna efektivitāti nav iesniegti un nav nepieciešami šāda veida iesniegumam.

Reģistrācijas iesniedzēja klīniskā eksperta ziņojumu sagatavojis eksperts ar atbilstošu kvalifikāciju. Eksperta ziņojums sagatavots 2008.gadā un tajā sniegta visa būtiskākā informācija par zāļu klīniskajiem aspektiem.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Amlodipīna drošums ir labi zināms. Jauni dati par drošumu nav iesniegti un nav nepieciešami šāda veida iesniegumam. Pamatojoties uz klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām. Bioekvivalences pētījuma dati neliecina par jauniem vai neparedzētiem zāļu drošuma aspektiem. Reģistrācijai iesniegtās zāles ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm.

IV.6 Kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu

Kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu iesniegts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām

Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, un šādas prasības formulētas Ministru kabineta 2006.gada 17.janvāra noteikumu Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punktā un 38. punktā, ir veikts.

Lietotāju konsultācijas ar mērķa pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību tika veikts ar zālēm Amlodipin Medis 5 mg tabletes. Reģistrācijas pieteicējs iesniedzis apkopoto ziņojumu (*Bridging Report*), kas pierāda, ka reģistrējamo zāļu Amlodipine Ingen Pharma 5 mg un 10 mg apvalkoto tablešu lietošanas instrukcija ir labi strukturēta, viegli saprotama un ērti lietojama. Apkopotais ziņojums, ko iesniedzis iesnieguma pieteicējs, ir atzīts par akceptējamu.

Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma III. daļas *Pēc būtības līdzīgas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes un Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu aktīvās vielas amlodipīna klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā. Iesniegtais bioekvivalences pētījums pierāda Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tablešu un Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tablešu bioekvivalenci ar atsauces zālēm Norvasc.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17.janvāra noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, labuma/riska attiecības izvērtējums *Ingen Pharma SIA, Latvija, zālēm Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes un Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes* ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu Amlodipine Ingen Pharma 5 mg tabletes un Amlodipine Ingen Pharma 10 mg tabletes pārreģistrācija paredzēta 24.08.2019.