

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Plendil og relaterede navne (se bilag I)

Felodipin er en calciumkanalblokker (calciumantagonist) af dihydropyridintypen, der er indiceret til kontrol af hypertension og i mange lande desuden til behandling af stabil angina pectoris.

Plendil blev oprindeligt godkendt til markedsføring i Danmark den 16. marts 1987 som tabletter med hurtig frigivelse. Denne formulering var tilgængelig indtil 1994, men blev kun lanceret i Australien. I dag markedsføres Plendil i hele verden til oral administration som depottabletter (bortset fra Japan, hvor der markedsføres en anden tablet med hurtig frigivelse). I Europa blev depottabletten første gang godkendt i december 1987 og første gang lanceret i Danmark 1988. Depottabletten fås i de tre styrker, nemlig 2,5 mg, 5 mg og 10 mg.

Plendil er godkendt ved nationale procedurer i følgende lande i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS): Østrig, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Norge, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Spanien, Sverige og Det Forenede Kongerige.

Der er gennemført tre europæiske procedurer, som har ført til den vedtagne ordlyd af produktresuméet for Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001, pædiatrisk artikel 45-arbejdsdelingsprocedure afsluttet den 15. oktober 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, PSUR (1. januar 2007 til 31. december 2009) afsluttet den 20. oktober 2011 med vedtagelsen af den centrale sikkerhedsprofil (CSP).
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (1. januar 2010 til 31. december 2012) afsluttet den 4. december 2013, uden at produktoplysningerne blev foreslået ændret.

På grund af divergerende nationale afgørelser blandt medlemsstaterne om godkendelsen af Plendil og relaterede navne blev lægemidlerne optaget på listen over lægemidler til harmonisering af produktresuméet efter anmodning fra koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMD(h)). Europa-Kommissionen underrettede sekretariatet for Det Europæiske Lægemiddelagentur/Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (EMA/CHMP) om en officiel indbringelse i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktoplysninger for ovennævnte lægemidler og derved harmonisere dem i EU. Den 14. oktober 2013 holdt EMA og indehaveren af markedsføringstilladelsen et forberedende møde til indbringelsen. CHMP stillede en række spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen og påpegede de afsnit i produktresuméet, hvor der var divergenser.

Hovedpunkterne i drøftelserne af harmoniseringen af de forskellige punkter i produktresuméet er sammenfattet nedenfor.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Plendil er indiceret til:

- hypertension
- stabil angina pectoris

Ordlyden vedrørende hypertension afveg i alle EU's medlemsstater. CHMP godkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om "Hypertension" som ordlyd til denne indikation.

For indikationen "stabil angina pectoris" var der en række afvigelser. De forskellige medlemsstater anvendte ordlyden "stabil angina pectoris og vasospastisk angina (variant af Prinzmetals angina)", "profylakse af angina pectoris (stabil og vasospastisk form)", "angina pectoris" og "stabil, anstrengelsesudløst angina pectoris; Plendil kan anvendes som monoterapi eller i kombination med en betablokker. Plendil kan desuden anvendes til behandling af vasospastisk (Prinzmetals) angina". Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at udelade indikationerne vasospastisk angina i det harmoniserede produktresumé. CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om nærmere at gennemgå samtlige foreliggende data om felodipin og calciumantagonister af dihydropyridintypen til støtte for indikationen vasospastisk angina, da calciumantagonister på nuværende tidspunkt indtager en fremtrædende plads i forbindelse med denne indikation.

Undersøgelser med felodipin ved vasospastisk angina viser virkning på denne tilstand, med bedring i anginasymptomer og reduktion eller forsvinden af forbigående ST-forhøjelse ved provokation med hyperventilation eller systemisk ergonovin.

Bortset fra de refererede undersøgelser er der imidlertid ikke fundet publikationer af betydning. Materialet om anvendelse af felodipin ved vasospastisk angina omfatter således kun ca. 30 patienter. De publicerede erfaringer med felodipin ved vasospastisk angina pectoris og de akkumulerede sikkerhedsoplysninger er for begrænsede til fastlæggelse af et pålideligt benefit/risk-forhold. Der foreligger kun meget sparsomme specifikke data om virkningen og sikkerheden af felodipin ved denne indikation, og indehaveren af markedsføringstilladelsen kom ikke nærmere ind på, om de opnåede resultater ved denne indikation kan ekstrapoleres til andre dihydropyridiner. CHMP er derfor enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at indikationen spastisk angina pectoris ikke kan begrundes, skønt calciumantagonister såsom felodipin anbefales som førstevalgsbehandling af vasospastisk angina i de gældende kliniske retningslinjer fra European Society of Cardiology.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

I punkt 4.2 afveg mellem medlemsstaterne. Afvigelserne bestod i forskelle i indikationen og anbefalingen for maksimal dagsdosis og nedtitrering. Der var desuden afvigelser vedrørende anbefalingerne for særlige patientgrupper, dvs. ældre, pædiatriske patienter og patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, samt administration sammen med eller mellem måltider.

CHMP støtter indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om at anvende teksten i den centrale sikkerhedsprofil som den harmoniserede tekst og slette tekst, der ikke står i det omtalte dokument.

Afsnit 4.3 – Kontraindikationer

Der blev fundet afvigelser i punkt 4.3 af produktresuméet.

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at kommentere følgende kontraindikationer: Apopleksi inden for de seneste 6 foregående måneder, hypertrofisk kardiomyopati, atrioventrikulært blok af grad 2 og 3, svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min, kreatinin > 1,8 mg/dl), svær leverfunktionsnedsættelse/levercirrhose, amning/brystbørn og behandling med calciumantagonister.

CHMP godtog indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om, at den harmoniserede tekst til kontraindikationerne skulle være følgende: Graviditet, overfølsomhed over for felodipin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1, dekompenaseret hjerteinsufficiens (i stedet for som hidtil ukompenseret hjerteinsufficiens), akut myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, hæmodynamisk betydningsfuld hjerteklapobstruktion og dynamisk kardial udløbsobstruktion.

Afsnit 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der blev fundet afvigelser i punkt 4.4 af produktresuméet. Hos nogle medlemsstater manglede der tekst fra CSP, og hos nogle afveg teksten.

I betragtning af, at gingival hævelse er en kendt bivirkning til behandling med felodipin og kan forebygges ved god mundhygiejne, godtog CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om at advarslen "der er beskrevet let gingival hævelse hos patienter med udtalt gingivitis/periodontitis" indsættes i punkt 4.4 af det harmoniserede EU-produktresumé for Plendil,

Anvendelse i kombination med potente inhibitorer eller induktorer af CYP3A4 bør mere passende omtales i punkt 4.5 og 5.2 af det harmoniserede EU-produktresumé for Plendil, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen. CHMP finder derfor behov for at indsætte følgende tekst i punkt 4.4, herunder en henvisning til punkt 4.5:

"Samtidig administration af lægemidler, der virker kraftigt inducerende eller hæmmende på CYP3 A4-enzymet, medfører henholdsvis stærkt nedsat og forhøjet plasmakoncentration af felodipin. Sådanne kombinationer bør derfor undgås (se pkt. 4.5)."

På baggrund af den manglende dokumentation for anvendelse af felodipin ved akut hypertension og med henblik på at rette produktoplysningerne ind med amlodipin var det nødvendigt at indsætte advarslen "Sikkerheden om virkningen af felodipin til behandling af akut hypertension er ikke undersøgt", og rapportørerne finder det desuden nødvendigt at indsætte advarslen som foreslået i listen over udestående punkter.

Endelig anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at tilføje en advarsel om ricinusolie. Oplysningerne om ricinusolie gives i punkt 2 og punkt 6 i det foreslåede harmoniserede produktresumé, og indehaveren af markedsføringstilladelsen finder, at mængden af ricinusolie som hjælpestof i Plendil tabletter er for lille til at have nogen virkning bortset fra hypersensitivitet; hypersensitivitet over for et eller flere af indholdsstofferne i lægemidlet er en kontraindikation. Indehaverne af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig dette og indsatte tilføjelsen "Plendil indeholder ricinusolie, som kan medføre mavebesvær og diarré"

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Til punkt 4.5 foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at benytte teksten fra den centrale sikkerhedsprofil, med én tilføjelse og én sletning i overensstemmelse med det centrale datablad. Ordlyden af dette punkt divergerede mellem EU's medlemsstater. CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at indsætte erklæringerne om interaktioner, der henholdsvis øger og nedsætter plasmakoncentration af felodipin. Disse ændringer blev vedtaget.

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Ordlyden i punkt 4.6 var divergerende.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen begrundede over for CHMP, at "Undersøgelser af reproduktionstoksicitet har vist føtotoksiske virkninger" ikke burde indgå i det harmoniserede EU-produktresumé for X>: Resultaterne af reproduktionsundersøgelserne giver ikke evidens for direkte føtotoksicitet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen finder, at resultaterne vedrørende fosterudvikling hos kaniner og følgerne af langstrakt fødsel hos ratten kan tilskrives den farmakologiske virkning af felodipin. Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig at indsætte "*I de prækliniske undersøgelser af reproduktionstoksicitet var der påvirkning af fosterudviklingen, som antages at skyldes den farmakologiske virkning af felodipin.*"

Graviditet

Hvad angår sætningen "*Graviditet skal udelukkes før påbegyndelse af behandlingen med felodipin, eller der skal anvendes sikker prævention*" har indehaveren af markedsføringstilladelsens

sikkerhedsovervågning af Plendil ikke vist overforekomst eller stigning i uønskede virkninger vedrørende fertilitet eller graviditet. I de første uger af graviditeten får fostret desuden i sin næring fra blommesækken og bliver derfor ikke eksponeret for felodipin indtaget af moderen. Den subjektive erkendelse af graviditet sker sædvanligvis i slutningen af denne periode. De må forventes, at patienten i denne situation er blevet tilrådet at søge lægelig vejledning, og at alle aspekter af behandlingen overvejes, herunder tiltag til seponering af felodipin. CHMP godtog indehaveren af markedsføringstilladelsen synspunkt: *“Graviditet skal udelukkes fra påbegyndelse af behandlingen med felodipin, eller der skal anvendes sikker prævention”* burde udelades i punkt 4.6 af det harmoniserede EU-produktresumé for Plendil.

Den vedtagne endelige ordlyd er: *“Plendil bør ikke anvendes under graviditet. I de prækliniske reproduktionstoksicitetsundersøgelser var der påvirkning af fosterudviklingen, som må antages at skyldes den farmakologiske virkning af felodipin.”*

Amning

Indehaveren af markedsføringstilladelsens indledende forslag til den EU-harmoniserede ordlyd om amning var: *“Felodipin genfindes i modermælk. Ved terapeutiske doser til den ammende moder forventes dette dog ikke at påvirke barnet”*. CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at underbygge denne sætning nærmere eller, hvis der ikke foreligger data, tilføje, at amning under behandling med felodipin frarådes på grund af manglende data. Indehaveren af markedsføringstilladelsen omformulerede teksten efter CHMP's anmodninger: *“Felodipin er genfundet i modermælk, og behandling frarådes under amning, da der ikke foreligger tilstrækkelige data om den potentielle virkning på barnet”*.

Fertilitet

Der blev vedtaget følgende ordlyd:

Der foreligger ingen data om virkningerne af felodipin på patienternes fertilitet. I en præklinisk reproduktionsundersøgelse hos rotter (se punkt 5.3) fandtes påvirkning af fosterudviklingen, men ingen påvirkning af fertiliteten, ved doser tilnærmelsesvis svarende til de terapeutiske.

Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CHMP foreslog en alternativ tekst svarende til samme punkt i det harmoniserede produktresumé for amlodipin: *“Felodipin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre til moderat grad. Hvis patienter, der tager Plendil, lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, kan reaktionsevnen være nedsat. Forsigtighed anbefales, navnlig ved begyndelsen af behandlingen.”*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig dette forslag til ordlyden.

Afsnit 4.8 – Bivirkninger

Der var afvigelser i ordlyden af punkt 4.8. Forslaget til det harmoniserede EU-produktresumé er baseret på den centrale sikkerhedsprofil fra 2011 og det centrale datablad fra oktober 2012. Ændringerne består i sletning af overflødige og forældede formuleringer, det anvendte tabelformat og tilføjelsen af hypotension som bivirkning.

Sletningen af bivirkninger blev af indehaveren af markedsføringstilladelsen begrundet med beregninger af scoreværdier for uforholdsmæssighed fra indehaveren af markedsføringstilladelsens globale sikkerhedsdatabase, der var foretaget med Empirical Bayesian Data Mining. Ved metoden beregnes Empirical Bayesian Geometric Mean (EBGM) med 90 % sikkerhedsinterval (EB05 til EB95). Indehaveren af markedsføringstilladelsen anså EB05 >1,8 for at være et muligt signal om, at hændelsen indberettes uforholdsmæssigt ofte i forbindelse med det pågældende lægemiddel. Der blev desuden søgt i databasen FDA Adverse Event Reporting System (AERS) og i databasen

WHO Vigibase. Overordnet kunne CHMP godkende de anførte begrundelser for ikke at medtage bivirkninger, som indgår i en eller enkelte af de nationale tekster.

Punkt 4.9 – Overdosering

CHMP godtog indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om en mindre omformulering af punkt 4.9 i den centrale sikkerhedsprofil, der indsættes som harmoniseret tekst i alle EU's medlemsstater. CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at tilføje anvisninger for, hvornår der skulle foretages maveskyllning.

Afsnit 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forkorte teksten om farmakodynamiske egenskaber, da den omfattede dele, der har begrænset klinisk relevans eller savner begrundelse i klinisk evidens. Indehaveren af markedsføringstilladelserne samtykkede i at fjerne de dele, der var angivet af CHMP.

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Ordlyden af punkt 5.2 afveg mellem medlemsstaterne. I nogle medlemsstater manglede en tekst med omtale af absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse. CHMP godtog indehaveren af markedsføringstilladelsens hensigt om at anvende teksten fra det centrale datablad med visse ændringer, da det dækker de farmakokinetiske egenskaber af felodipin.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

Indehaveren af markedsføringstilladelsen påtænkte at anvende punkt 5.3 i det centrale datablad til den prækliniske del af det harmoniserede EU-produktresumé for felodipin, da teksten er baseret på den nugældende prækliniske nomenklatur. CHMP anmodede om visse supplerende formuleringer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsatte oplysninger om prækliniske data og tilføjede en efterfølgende tekst om, at det ikke med sikkerhed kan fastslås, at de farmakologiske virkninger er uden relevans for mennesker.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

CHMP vedtog afsluttende et harmoniseret sæt produktinformationsdokumenter for Plendil og relaterede navne på grundlag af indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag og besvarelser samt udvalgets drøftelser.

Ud fra følgende betragtninger:

- Indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- Det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse, blev vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelse i udvalget.

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Plendil og relaterede navne (se bilag I).