

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението за употреба

Научни заключения

Пълно резюме на научната оценка за Plendil и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

Фелодипин (*felodipine*) представлява блокер на калциевите канали (калциев антагонист) от дихидропиридинов тип и е показан за контрол на хипертония, а в много страни и за лечение на стабилна стенокардия (ангина пекторис).

Първоначално Plendil е разрешен за употреба в Дания на 16 март 1987 г. като таблетка с незабавно освобождаване. Тази лекарствена форма е налична до 1994 г., въпреки че е пусната на пазара само в Австралия. Днес Plendil за перорално приложение под формата на таблетка с удължено освобождаване се предлага по целия свят (освен в Япония, където се предлага друга таблетка с незабавно освобождаване). В Европа таблетката с удължено освобождаване е разрешена за употребата за пръв път през декември 1987 г. и е пусната за пръв път на пазара в Дания през 1988 г. Таблетката с удължено освобождаване е налична в три концентрации — 2,5 mg, 5 mg и 10 mg.

Plendil е разрешен чрез национални процедури в следните страни от Европейското икономическо пространство (ЕИП): Австрия, Белгия, България, Хърватия, Кипър, Чешка република, Дания, Естония, Финландия, Германия, Гърция, Унгария, Исландия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Малта, Нидерландия, Норвегия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Испания, Швеция и Великобритания.

Проведени са три европейски процедури, които водят до съгласуване на текста в кратката характеристика на продукта (КХП) за Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001, процедура за поделяне на педиатричната работа съгласно член 45, финализирана на 15 октомври 2009 г.
- SK/H/PSUR/0006/001, ПДБ (от 1 януари 2007 г. до 31 декември 2009 г.), финализирана на 20 октомври 2011 г., със съгласуван основен профил на безопасност (CSP).
- SK/H/PSUR/0006/002, ПБД (от 1 януари 2010 г. до 31 декември 2012 г.), финализирана на 4 декември 2013 г., при която не са предложени промени в информацията за продукта.

Поради различните национални решения, взети от държавите членки (ДЧ) относно разрешаването на Plendil и свързаните с него имена, е съставен списък на продуктите, чиито КХП следва да бъдат хармонизирани, по искане на Координационната група за взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh). Европейската комисия уведоми секретариата на Европейската агенция по лекарствата/Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (ЕМА/СНМР) за официална процедура на сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО с оглед отстраняване на различията в одобрената на национално ниво информация за продуктите за горепосочените продукти и съответното ѝ хармонизиране в ЕС. На 14 октомври 2013 г. между ЕМА и притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) е проведена среща преди сезирането. СНМР отправи до ПРУ списък с въпроси, като посочи точките от КХП, където са налице различия.

По-долу са обобщени основните положения, обсъдени с цел съгласуване на различните точки в КХП.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

Plendil е показан за:

- хипертония,

- стабилна стенокардия.

Формулировката за хипертония е различна във всички ДЧ на ЕС. СНМР одобри предложението на ПРУ формулировката за това показание да бъде „хипертония“.

По отношение на показанието „стабилна стенокардия“ има няколко различия. В отделните ДЧ се използва формулировките: „стабилна стенокардия и вазоспастична стенокардия (вариант на ангина на Prinzmetal)“, „профилактика на стенокардия (стабилна и вазоспастична форма)“, „стенокардия“ и „стабилна стенокардия, причинена от физическо натоварване“. Plendil може да бъде прилаган като монотерапия или в комбинация с бета блокер. Plendil може също да бъде използван за лечение на вазоспастична стенокардия (ангина на Prinzmetal)“. ПРУ предлага в хармонизираната КХП да не се включва показанието вазоспастична стенокардия. СНМР изиска ПРУ допълнително да обмисли съвкупността от наличните данни относно фелодипин и дихидропиридиновите блокери на калциевите канали в подкрепа на показанието вазоспастична стенокардия, тъй като понастоящем блокерите на калциевите канали заемат водещо място за това показание. Резултатите от проведените проучвания на фелодипин при вазоспастична стенокардия показват ефект върху заболяването — има подобрения на симптомите на стенокардията и редукции или изчезване на преходните повишения на ST-сегмента при хипервентилация или системна провокация с ергоновин. Въпреки това, като се изключат посочените изпитвания, не е открита значима публикация, което ограничава общия обем на съобщения материал относно фелодипин при вазоспастична стенокардия до около 30 пациенти. Общият публикуван опит от употребата на фелодипин при вазоспастична стенокардия и натрупаната информация относно безопасността са прекалено ограничени за надеждно определяне на съотношението полза/риск. Данните за ефикасността и безопасността конкретно на фелодипин при това показание са много малко и ПРУ не обмисля възможността за екстраполация на резултатите, получени с други дихидропиридинови при това показание. Поради това СНМР се съгласи с ПРУ, че въпреки че вазоспастичната стенокардия е заболяване, за което настоящите клинични насоки на Европейското дружество по кардиология препоръчват лечение от първа линия с блокери на калциевите канали, например фелодипин, показанието „вазоспастична стенокардия“ не може да бъде обосновано.

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

Точка 4.2 е различна в ДЧ. Разликите се дължат на разликите в показанието, препоръката за максималната дневна доза и намаляване на дозата. Също така има несъответствия в препоръките за специалните популации, а именно пациенти в старческа възраст и педиатрични пациенти, пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания, прилагане със/без храна.

СНМР одобри предложението на ПРУ за хармонизиран текст да бъде приет текстът от CSP, като се изтрие текстът, които не е част от горепосочения документ.

Точка 4.3 – Противопоказания

Установени са различия в точка 4.3 от КХП.

СНМР изиска ПРУ да даде коментар относно следните противопоказания: инсулт през предходните 6 месеца, хипертрофична кардиомиопатия, атриовентрикуларен блок, II и III степен, тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min, креатинин > 1,8 mg/dl), тежко чернодробно увреждане/цироза на черния дроб, кърмещи жени/кърмачета и лечение с блокери на калциевите канали.

СНМР прие предложението на ПРУ за хармонизиран текст да бъдат приети противопоказанията: бременност, свръхчувствителност към фелодипин или „към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1“, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, вместо некомпенсирана сърдечна недостатъчност, както по-рано, остър миокарден инфаркт,

нестабилна стенокардия, хемодинамично значима обструкция на сърдечната клапа и динамична обструкция на сърдечния изходен поток.

Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Установени са различия в точка 4.4 от КХП. В някои ДЧ липсва текстът от CSP, а в други ДЧ текстът е различен.

Като се има предвид, че увеличаването на размера на венците е известна нежелана реакция към лечението с фелодипин и че тя може да бъде предотвратена с добра хигиена на устата, CHMP одобри предложението на ПРУ в точка 4.4 от хармонизираната в ЕС КХП за Plendil да бъде включено предупреждението „при пациенти с изявен гингивит/периодонтит е съобщено леко увеличаване на размера на венците“.

Употребата в комбинация с мощни инхибитори или индуктори на CYP3A4 е по-подходящо разгледана в точки 4.5 и 5.2 от предложението на ПРУ за хармонизиране на КХП за Plendil в ЕС. Поради това CHMP счита за необходимо да включи в точка 4.4 следния текст, включително препратка към точка 4.5:

„Едновременното приложение на лекарства, които в силна степен индуцират или инхибират ензимите CYP3 A4, води съответно до значимо намаление или повишение на плазмените нива на фелодипин. Поради това трябва да се избягват такива комбинации (вж. точка 4.5).“

Освен това трябва да бъде включено предупреждение, че „не са проучени ефикасността и безопасността на фелодипин при лечение на хипертонични кризи“, като се има предвид липсата на доказателства за употребата на фелодипин при хипертонични кризи и за да има съгласуваност с информацията за продукта за амлодипин. Докладчиците считат за необходимо предупреждението да бъде включено, както е предложено в LoOI.

В заключение CHMP изиска ПРУ да добави предупреждение относно рициновото масло. Информацията относно рициновото масло е поместена в точка 2 и точка 6 от предложението хармонизиран текст на КХП, като становището на ПРУ е, че рициновото масло е помощно вещество в таблетките Plendil, присъстващо в прекалено малки количества, за да има какъвто и да било ефект, освен при евентуална свръхчувствителност и свръхчувствителност към някой от компонентите на продукта, в които случаи употребата на продукта е противопоказана. ПРУ се съгласи и включи текста „Plendil съдържа рициново масло, което може да причини стомашно неразположение и диария“.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За точка 4.5 ПРУ предлага да се използва текстът от CSP, като се направи едно допълнение и едно изтриване съгласно базовата спецификация на продукта (CDS). Формулировката на тази точка е различна в кратките характеристики на продуктите в ЕС. CHMP изиска ПРУ да включи обяснения относно взаимодействията, които водят до повишени плазмени концентрации на фелодипин, и взаимодействията, които водят до понижени плазмени концентрации на фелодипин. Тези промени са съответно съгласувани.

Точка 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене

Формулировката в точка 4.6 е различна.

ПРУ предостави на CHMP обосновка за причината, поради която текстът „проучванията на репродуктивната токсичност демонстрират фетотоксични ефекти“ не трябва да бъде включен в хармонизираната КХП за Plendil в ЕС. Резултатите от проучванията на репродуктивните функции не показват доказателства за пряка фетотоксичност. ПРУ счита, че находките, свързани с развитието на плода при зайци, и продължителното раждане при плъхове се

дължат на фармакологичното действие на фелодипин. ПРУ се съгласи да включи текста „В неклинични проучвания на репродуктивната токсичност има ефекти върху развитието на плода, за които се счита, че се дължат на фармакологичното действие на фелодипин“.

Бременност

По отношение на изречението „Трябва да бъде изключена възможността за бременност преди започване на лечение с фелодипин/трябва да бъдат взети подходящи контрацептивни мерки за предпазване от забременяване“, наблюдението за безопасност на ПРУ за Plendil не установява прекалено много или нарастващи нежелани лекарствени реакции, свързани с фертилитета или бременността. В допълнение през първите седмици от бременността плодът се изхранва чрез жълтъчната торбичка и следователно няма експозиция към фелодипина, приеман от бъдещата майка. Субективното разпознаване на бременността обикновено възниква в края на този период. Очаква се, че пациентът е бил информиран да потърси консултация с лекар в тази ситуация, както и че са обмислени всички аспекти на терапиите, включително действията, които трябва да бъдат предприети във връзка с прекъсването на лечението с фелодипин. CHMP одобри становището на ПРУ в точка 4.6 от хармонизираната в ЕС КХП за Plendil да не се включва „Трябва да бъде изключена възможността за бременност преди започване на лечение с фелодипин/трябва да бъдат взети подходящи контрацептивни мерки за предпазване от забременяване“.

Финалната съгласувана формулировка е, както следва: „Фелодипин не трябва да бъде прилаган при бременност. В неклинични проучвания на репродуктивната токсичност има ефекти върху развитието на плода, за които се счита, че се дължат на фармакологичното действие на фелодипин.“

Кърмене

Първоначалното предложение на ПРУ за хармонизираната в ЕС формулировка относно „Кърмене“ е „Фелодипин се открива в кърмата. Когато обаче се приема от кърмещата майка в терапевтичните дози, не е вероятно да засегне бебето“. CHMP изиска ПРУ да приведе повече доказателства в подкрепа на това изречение или, в случай че няма налични данни, да добави, че поради липсата на данни не се препоръчва кърмене при прием на фелодипин. ПРУ преработи текста съгласно исканията на CHMP: „Фелодипин се открива в кърмата и поради недостатъчни данни относно потенциалния ефект върху бебето, не се препоръчва лечение по време на кърмене.“

Фертилитет

Съгласувана е следната формулировка:

Няма данни относно ефектите на фелодипин върху фертилитета при пациентите. В неклинично проучване на репродуктивността при плъхове (вж. точка 5.3) са наблюдавани ефекти върху развитието на плода, но не е установен ефект върху фертилитета при прием на дози, приблизително равни на терапевтичните.

Точка 4.7 – Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

За тази точка CHMP предлага алтернативен текст, съгласно хармонизираната КХП за амлодипин: „Фелодипин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи фелодипин, страдат от главоболие, гадене, замаяност или умора, способността им да реагират може да бъде увредена. Препоръчва се внимание, особено в началото на лечението.“

ПРУ прие горепосочената предложена формулировка.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

Формулировката в точка 4.8 е различна. Предложението за хармонизиране на КХП в ЕС се основава на CSP от 2011 г. и CDS от октомври 2012 г. Промените са свързани с изтриване на ненужната и остаряла формулировка, табличен формат и добавяне на „хипертония“ като нежелана лекарствена реакция (НЛР).

ПРУ обоснова изтриването на НЛР с прилагането на емпиричен Бейсов подход за събиране на данни с цел изчисляване на резултатите за диспропорционалност от глобалната база данни относно безопасността на ПРУ. Този метод генерира емпиричната средногеометрична стойност на Бейс (EBGM) с 90% доверителен интервал (EB05 до EB95). ПРУ счита EB05 > 1,8 за възможен сигнал, т.е. събитието често се съобщава диспропорционално във връзка с това лекарство. Освен това са проведени изследвания в базата данни на Системата за съобщаване на нежелани събития (AERS) на FDA и базата данни Vigibase на СЗО. Като цяло CHMP счита за приемливи изложените основания за невключване на нежеланите събития, включени в един или няколко национални текста.

Точка 4.9 – Предозиране

CHMP одобри предложението на ПРУ относно леко преформулиране на точка 4.9 от CSP и включването ѝ като хармонизиран текст в ДЧ на ЕС. CHMP изиска ПРУ да добави информацията относно това, кога трябва да бъде правена промивка на стомаха.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

CHMP изиска ПРУ да съкрати текста, свързан с фармакодинамичните свойства, тъй като той съдържа части с ограничено клинично значение или неоправдани от гледна точка на клиничните доказателства. ПРУ се съгласи да изтрие частите, предложени от CHMP.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

Формулировката в точка 5.2 е различна в ДЧ. В някои ДЧ липсва текст относно абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминирането. CHMP одобри становището на ПРУ да бъде приет текстът от CDS с известни изменения, тъй като в него се изясняват фармакокинетичните свойства на фелодипин.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

ПРУ предлага точка 5.3 от CDS да се използва за точката с предклиничните данни от хармонизираната в ЕС КХП за фелодипин, тъй като текстът се основава на настоящата неклинична номенклатура. CHMP изиска някои допълнителни формулировки. ПРУ включи информацията относно предклиничните данни и съответно добави текст, който гласи, че не може да се твърди със сигурност, че фармакологичните ефекти нямат значение за хора.

Основания за промяна на условията в разрешенията за употреба

В заключение, въз основа на оценката на предложението и отговорите на ПРУ и след обсъжданията на Комитета, CHMP прие хармонизирани пакети документи с информация за продукта за Plendil и свързаните с него имена.

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиране на кратките характеристики на продуктите, опаковките и листовките,
- кратките характеристики на продуктите, опаковките и листовките, предложени от притежателите на разрешенията за употреба са оценени въз основа на представената информация и научното обсъждане в Комитета,

СНМР препоръчва промяна на условията в разрешенията за употреба за Plendil и свързаните с него имена, за които в Приложение III са дадени кратка характеристика на продукта, опаковка и листовка (вж. Приложение I).