

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Plendil a souvisejících názvů (viz příloha I)

Felodipin je blokátor vápníkových kanálů (antagonista vápníku) dihydropyridinového typu, který je indikován ke kontrole hypertenze a v mnoha zemích také k léčbě stabilní anginy pectoris.

Přípravek Plendil byl původně schválen k uvedení na trh v Dánsku dne 16. března 1987 jako tableta s okamžitým uvolňováním. Tato forma byla dostupná do roku 1994, i když byla uvedena na trh pouze v Austrálii. Dnes je přípravek Plendil dostupný po celém světě k perorálnímu podání jako tableta s prodlouženým uvolňováním (s výjimkou Japonska, kde je na trhu jiná tableta s okamžitým uvolňováním). V Evropě byla tableta s prodlouženým uvolňováním poprvé schválena v prosinci 1987 a uvedena na trh nejprve v Dánsku v roce 1988. Tableta s prodlouženým uvolňováním je dostupná ve třech silách 2,5 mg, 5 mg a 10 mg.

Přípravek Plendil byl schválen národními postupy v následujících zemích Evropského hospodářského prostoru (EHP): Belgie, Bulharsko, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Francie, Chorvatsko, Irsko, Island, Itálie, Kypr, Litva, Lotyšsko, Lucembursko, Maďarsko, Malta, Německo, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovensko, Spojené království, Španělsko a Švédsko.

Proběhly tři evropské postupy, které vedly k odsouhlasenému znění souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 článek 45 Paediatric Workshare (Sdílení práce v pediatrii), dokončeno 15. října 2009,
- SK/H/PSUR/0006/001, Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti (1. ledna 2007 až 31. prosince 2009), dokončeno 20. října 2011 s odsouhlaseným základním bezpečnostním profilem,
- SK/H/PSUR/0006/002, Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti (PSUR) (1. ledna 2010 až 31. prosince 2012), dokončeno 4. prosince 2013 bez návrhu změn v informacích o přípravku.

Z důvodu odlišných národních rozhodnutí jednotlivých členských států týkajících se registrace přípravku Plendil a souvisejících názvů byly tyto přípravky na žádost koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zařazeny na seznam přípravků pro sjednocení souhrnu údajů o přípravku. Evropská komise oznámila sekretariátu Evropské agentury pro léčivé přípravky / Výboru pro humánní léčivé přípravky (EMA/CHMP) oficiální předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi informacemi o přípravku výše uvedených přípravků schválenými na národní úrovni a tím je sjednotit v celé EU. Dne 14. října 2013 proběhla předběžná schůzka agentury EMA a držitele rozhodnutí o registraci před vlastním přezkoumáním. Výbor CHMP adresoval držiteli rozhodnutí o registraci seznam otázek zdůrazňující ty body v souhrnech údajů o přípravcích, kde se vyskytovaly rozdílnosti.

Dále jsou shrnuty hlavní body probírané při sjednocování různých bodů souhrnu údajů o přípravku.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Přípravek Plendil je indikován u:

- hypertenze,
- stabilní anginy pectoris.

Termín použitý pro hypertenzi se v jednotlivých členských státech EU lišil. Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci použít pro tuto indikaci termín „hypertenze“.

U indikace „stabilní angina pectoris“ bylo několik odlišností. V jednotlivých členských státech byly použity termíny „stabilní angina pectoris a vazospastická angina pectoris (typ Prinzmetalovy anginy pectoris)“, „profylaxe anginy pectoris (stabilní a vazospastické formy)“, „angina pectoris“ a „stabilní námahová angina pectoris“; přípravek Plendil lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s beta-blokátorem. Přípravek Plendil lze rovněž použít v léčbě vazospastické (Prinzmetalovy) anginy pectoris“. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku nezařazovat indikaci vazospastické anginy pectoris. Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci o další prodiskutování všech dostupných údajů o felodipinu a dihydropyridinových blokátorech vápníkových kanálů na podporu indikace vazospastické anginy, protože blokátory vápníkových kanálů mají v současné době v této indikaci prvořadé postavení. Výsledky provedených studií s felodipinem u vazospastické anginy pectoris ukazují u tohoto stavu účinnost, protože dochází ke zmírnění anginózních příznaků a zmírnění nebo vymizení přechodných elevací ST segmentu při hyperventilaci nebo provokaci systémově podaným ergonovinem. Kromě uvedených studií nicméně nebyly nalezeny žádné významné publikované práce, čímž je materiál o použití felodipinu u vazospastické anginy pectoris omezen na přibližně 30 pacientů. Veškeré publikované zkušenosti s felodipinem u vazospastické anginy pectoris a nashromážděné informace o bezpečnosti jsou příliš omezené na to, aby bylo možné průkazně stanovit poměr přínosů a rizik. Údaje o účinnosti a bezpečnosti v této indikaci týkající se specificky felodipinu jsou velmi vzácné a držitel rozhodnutí o registraci nediskutoval možnost extrapolovat výsledky získané u této indikace s jinými dihydropyridiny. Proto výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, že i když je vazospastická angina pectoris stavem, u kterého současné klinické standardy Evropské kardiologické společnosti doporučují jako terapii první volby blokátory vápníkových kanálů, např. felodipin, indikaci vazospastické anginy pectoris nelze odůvodnit.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Znění bodu 4.2 bylo v jednotlivých členských státech rozdílné. Rozdíly se týkaly indikace, doporučení ohledně maximální denní dávky a titrace dávky při jejím snižování. Existovaly také nesrovnalosti v doporučeních pro zvláštní populační skupiny, konkrétně pro starší a pediatrickou populaci a pacienty s poškozením ledvin a jater, a v doporučení ohledně podávání s jídlem či bez něj.

Výbor CHMP schvaluje návrh držitele rozhodnutí o registraci přijmout jako sjednocené znění text základního bezpečnostního profilu a přitom odstranit text, který se v uvedeném dokumentu nenachází.

Bod 4.3 – Kontraindikace

V bodě 4.3 souhrnu údajů o přípravku byly zjištěny rozdíly.

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby se vyjádřil k následujícím kontraindikacím: cévní mozkové příhodě během posledních 6 měsíců, hypertrofické kardiomyopatii, atrioventrikulární blokádě stupně 2 a 3, závažnému poškození ledvin (glomerulární filtrace < 30 ml/min, kreatinin > 1,8 mg/dl), závažnému poškození jater / jaterní cirhóze, kojícím ženám/ kojícím dětem a léčbě blokátory vápníkových kanálů.

Výbor CHMP přijal návrh držitele rozhodnutí o registraci uvést ve sjednoceném textu kontraindikace: těhotenství, přecitlivělost na felodipin nebo „jakoukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1“, dekompenzované srdeční selhání namísto dříve použitého nekompenzovaného srdečního selhání, akutní infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, hemodynamicky významnou srdeční valvulární obstrukci a dynamickou obstrukci srdečního výtokového traktu.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku byly zjištěny rozdíly. V některých členských státech chyběl text ze základního bezpečnostního profilu a v některých členských státech byl použit odlišný text.

Vzhledem k tomu, že známým nežádoucím účinkem léčby felodipinem je zbytnění dásní, kterému lze předejít dobrou ústní hygienou, schválil výbor CHMP návrh držitele rozhodnutí o registraci zařadit do bodu 4.4 sjednoceného souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Plendil v EU upozornění, že „u pacientů se zjevnou gingivitidou/periodontitidou bylo hlášeno mírné zbytnění dásní“.

Používání v kombinaci se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4 lépe řeší body 4.5 a 5.2 návrhu držitele rozhodnutí o registraci pro sjednocený souhrn údajů o přípravku pro přípravek Plendil v EU. Výbor CHMP proto považuje za nezbytné zařadit do bodu 4.4 následující text včetně odkazu na bod 4.5:

„Souběžné podávání léků, které silně indukují nebo inhibují enzymy CYP3 A4, vede k výraznému snížení, resp. zvýšení plazmatické hladiny felodipinu. Proto je třeba vyhnout se těmto kombinacím (viz bod 4.5).“

Kromě zařazení upozornění, že „Účinnost a bezpečnost felodipinu v léčbě naléhavých stavů spojených s hypertenzí nebyla studována“ z důvodu chybějících důkazů o felodipinu u naléhavých stavů spojených s hypertenzí, které má být ve shodě s informacemi o přípravku pro amlodipin, považují zpravodajové za nutné zařadit navržené upozornění do seznamu nevyřešených záležitostí.

Nakonec výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci o přidání upozornění týkajícího se ricinového oleje. Informace o ricinovém oleji je uvedena v bodě 2 a v bodě 6 navrženého sjednoceného textu souhrnu údajů o přípravku a držitel rozhodnutí o registraci se domnívá, že ricinový olej je pomocnou látkou obsaženou v tabletách přípravku Plendil v příliš malém množství na to, aby měl nějaké účinky, s výjimkou možné přecitlivělosti, přičemž přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku je kontraindikací. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil a zařadil text „přípravek Plendil obsahuje ricinový olej, který může způsobit podráždění žaludku a průjem“.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro bod 4.5 navrhl držitel rozhodnutí o registraci použít text ze základního bezpečnostního profilu s jedním dodatkem a jedním vymazáním dle základního listu. Znění tohoto bodu bylo v různých souhrnech údajů o přípravku v EU rozdílné. Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby přidal informace ohledně interakcí vedoucích ke zvýšení plazmatické koncentrace felodipinu a interakcí vedoucích ke snížení plazmatické koncentrace felodipinu. Tyto změny byly odpovídajícím způsobem odsouhlaseny.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Znění bodu 4.6 bylo rozdílné.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil výboru CHMP zdůvodnění, proč by ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Plendil v EU nemělo být uvedeno, že „Studie reprodukční toxicity prokázaly toxické účinky na plod“. Výsledky reprodukčních studií nepřinesly důkazy přímé fetotoxicity. Držitel rozhodnutí o registraci se domnívá, že výsledky hodnocení vývoje plodu u králíků a důsledky prodlouženého vrhu u potkanů jsou dány farmakologickým působením felodipinu. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil se zařazením textu „*V neklinických studiích reprodukční toxicity byly zjištěny účinky na vývoj plodu, které jsou považovány za důsledek farmakologického působení felodipinu.*“

Těhotenství

Pokud se týká věty „*Před zahájením léčby felodipinem je třeba vyloučit těhotenství / přijmout vhodná antikoncepční opatření k prevenci otěhotnění*“, bezpečnostní sledování přípravku Plendil prováděná držitelem rozhodnutí o registraci nezjistila, že by nežádoucí účinky na fertilitu ani na povahu těhotenství byly neúměrné nebo narůstaly. Navíc během prvních týdnů těhotenství je embryo vyživováno ze žlutkového vajíčka, a proto není vystaveno felodipinu, který užívá nastávající matka. K subjektivnímu rozpoznání těhotenství obvykle dochází na konci tohoto období. Předpokládá se, že pacientky jsou poučeny o tom, že mají v této situaci vyhledat lékařskou radu, a že jsou zváženy všechny aspekty léčby včetně opatření, která je nutno provést ohledně přerušování léčby felodipinem. Výbor CHMP schválil

stanovisko držitele rozhodnutí o registraci nezařadit do bodu 4.6 sjednoceného souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Plendil v EU větu „Před zahájením léčby felodipinem je třeba vyloučit těhotenství / přijmout vhodná antikoncepční opatření k prevenci otěhotnění“.

Bylo odsouhlaseno toto konečné znění: „Felodipin nemá být podáván v těhotenství. V neklinických studiích reprodukční toxicity byly zjištěny účinky na vývoj plodu, které jsou považovány za důsledek farmakologického působení felodipinu.“

Kojení

Původní návrh držitele rozhodnutí o registraci pro sjednocené znění týkající se kojení v EU zněl: „*Felodipin byl zjištěn v mateřském mléce. Při podávání terapeutických dávek kojícím matkám není ale pravděpodobné, že by dítě bylo poškozeno*“. Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby tuto větu blíže zdůvodnil a v případě, že nejsou k dispozici údaje, aby doplnil informaci, že během kojení není léčba felodipinem doporučena z důvodu absence údajů. Držitel rozhodnutí o registraci text přeformuloval v souladu s požadavkem výboru CHMP takto: „*Felodipin byl zjištěn v mateřském mléce a z důvodu nedostatku údajů o jeho možném vlivu na dítě není léčba během kojení doporučena.*“

Plodnost

Bylo odsouhlaseno následující znění:

Neexistují údaje o vlivu felodipinu na fertilitu pacientů. V neklinické reprodukční studii u potkanů (viz bod 5.3) byly při dávkách přibližně odpovídajících terapeutickým dávkám zjištěny účinky na vývoj plodu, ale žádný vliv na fertilitu.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Výbor CHMP navrhl pro tento bod alternativní text, který je v souladu se sjednoceným souhrnem údajů o přípravku pro amlodipin: „*Felodipin má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti, kteří užívají felodipin, trpí bolestí hlavy, nauzeou, závratěmi nebo únavou, může být jejich schopnost reagovat narušena. Opatrnosti je třeba zejména na začátku léčby.*“

Držitel rozhodnutí o registraci s výše uvedeným zněním souhlasil.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Znění bodu 4.8 bylo rozdílné. Návrh sjednoceného souhrnu údajů o přípravku pro EU vychází ze základního bezpečnostního profilu z roku 2011 a základního listu z října 2012. Úpravy se týkají odstranění zbytečných a neaktuálních částí, tabulkového formátu a přidání hypotenze jako nežádoucího účinku léčivého přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci zdůvodnil odstranění nežádoucích účinků léčiva použitím bayesiánské metody získávání empirických dat z celosvětové bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci k výpočtu skóre disproportionality. Pomocí této metody se získá empirický bayesiánský geometrický průměr (EBGM) s 90% intervalem spolehlivosti (EB05 až EB95). Držitel rozhodnutí o registraci se domnívá, že potenciálním signálem je $EB05 > 1,8$, což znamená, že příhoda je hlášena v souvislosti s daným lékem nepřiměřeně často. Byly rovněž provedeny průzkumy databáze Systému hlášení nežádoucích příhod (AERS) amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a databáze Vigibase Světové zdravotnické organizace. Zdůvodnění nezařazení nežádoucích příhod uvedených v jednom nebo v několika národních textech považuje výbor CHMP za přijatelné.

Bod 4.9 – Předávkování

Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci drobně upravit znění bodu 4.9 základního bezpečnostního profilu a zařadit ho jako sjednocený text ve všech členských státech EU. Výbor CHMP

požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby přidal informaci o tom, kdy má být proveden výplach žaludku.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci o zkrácení textu týkajícího se farmakodynamických vlastností, protože obsahoval části, které mají jen omezený klinický význam nebo nejsou považovány za odůvodněné klinickými důkazy. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s odstraněním částí, které navrhl výbor CHMP.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Znění bodu 5.2 bylo v různých členských státech rozdílné. V některých členských státech chyběl text týkající se absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování. Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci použít text základního listu s určitými úpravami, protože se týká farmakokinetických vlastností felodipinu.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl použít pro bod týkající se předklinických údajů ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku pro felodipin v EU bod 5.3 základního listu, protože tento text vychází ze současné neklinické nomenklatury. Výbor CHMP požadoval některé další úpravy znění. Držitel rozhodnutí o registraci zařadil informace týkající se předklinických údajů a navazující přidaný text, který říká, že nelze s jistotou uvést, že farmakologické účinky se netýkají také lidí.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Závěrem lze říci, že na základě posouzení návrhu držitele rozhodnutí o registraci a jeho odpovědí a po následném projednání výborem přijal výbor CHMP sjednocený soubor dokumentů s informacemi o přípravku pro přípravek Plendil a související názvy.

Vzhledem k tomu, že

- účelem přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci byly přezkoumány na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Plendil a souvisejících názvů (viz příloha I), jehož souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou součástí přílohy III.