

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Plendil ja muita kaupunimiä (ks. liite I)

Felodipiini on dihydropyridiiniyppinen kalsiuminestäjä (kalsiumantagonisti), ja sen käyttöaiheita ovat hypertensio ja monissa maissa myös vakaan angina pectoriksen hoito.

Plendil hyväksyttiin alun perin myyntiin Tanskassa 16. maaliskuuta 1987 tablettina, josta lääkeaine vapautuu välittömästi. Tätä valmistetta oli saatavana vuoteen 1994 saakka, joskin sitä myytiin ainoastaan Australiassa. Nykyään Plendiliä on saatavana suun kautta otettavana depottablettina kaikkialla maailmassa (paitsi Japanissa, missä myynnissä on toisenlainen tabletti, josta lääkeaine vapautuu välittömästi). Euroopassa depottabletille myönnettiin ensimmäinen myyntilupa joulukuussa 1987, ja se tuli ensimmäisenä myyntiin Tanskassa vuonna 1988. Depottabletista on saatavana kolme eri vahvuutta (2,5 mg, 5 mg ja 10 mg).

Plendil on hyväksytty kansallisten menettelyjen kautta seuraavissa Euroopan talousalueen valtioissa: Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Espanja, Irlanti, Islanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Kroatia, Kypros, Latvia, Liettua, Luxemburg, Malta, Norja, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Suomi, Tanska, Tšekki, Unkari, Viro ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Plendilin valmisteyhteenvedon sanamuodon yhtenäistämiseksi on toteutettu kolme Euroopan-laajuista menettelyä:

- UK/W/002/pdWS/001, 45 artiklan mukainen pediatriinen yhteistyömenettely, päättyi 15. lokakuuta 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, PSUR (1. tammikuuta 2007 – 31. joulukuuta 2009), päättyi 20. lokakuuta 2011, tuloksena hyväksytty keskeinen turvallisuusprofiili.
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (1. tammikuuta 2010 – 31. joulukuuta 2012), päättyi 4. joulukuuta 2013; menettelyssä ei ehdotettu muutoksia valmistetietoihin.

Koska jäsenvaltioissa oli tehty eriäviä kansallisia päätöksiä Plendilin ja sen muiden kaupunimien myyntiluvasta, nämä valmisteet lisättiin luetteloon valmisteista, joiden valmisteyhteenvedoja oli tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) pyynnöstä yhtenäistettävä. Euroopan komissio ilmoitti Euroopan lääkeviraston (EMA) lääkevalmistekomitean (CHMP) sihteeristölle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta menettelystä, jonka tarkoituksena oli poistaa eroavuudet edellä mainittujen valmisteiden kansallisesti hyväksytyistä valmistetiedoista ja siten yhtenäistää ne kaikkialla EU:ssa. EMA ja myyntiluvan haltija pitivät menettelyä edeltävän kokouksen 14. lokakuuta 2013. Lääkevalmistekomitea oli laatinut myyntiluvan haltijalle kysymysluettelon, jossa käsiteltiin niitä valmisteyhteenvedon kohtia, joissa oli eroavuuksia.

Jäljempänä on yhteenvedo keskeisistä seikoista, joita käsiteltiin valmisteyhteenvedon eri kohtien yhtenäistämistä koskevassa keskustelussa.

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Plendilin käyttöaiheita ovat

- hypertensio
- vakaa angina pectoris.

Hypertensio-käyttöaiheen sanamuodoissa oli eroja kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen, jonka mukaan tässä käyttöaiheessa käytetään sanamuotoa "hypertensio".

Käyttöaiheessa "vakaa angina pectoris" oli niin ikään useita eroavuuksia. Eri jäsenvaltioissa oli käytetty esimerkiksi seuraavia sanamuotoja: "vakaa angina pectoris ja vasospastinen angina pectoris (Prinzmetalinen angina pectoriksen muoto)", "angina pectoriksen (vakaa ja vasospastinen muoto) ehkäisy", "angina pectoris" ja "vakaa ruumiilliseen rasitukseen liittyvä angina pectoris; Plendiliä voidaan käyttää joko yksilääkehoitona tai se voidaan yhdistää beetasalpaajaan. Plendiliä voidaan käyttää myös vasospastisen (Prinzmetalinen) angina pectoriksen hoidossa". Myyntiluvan haltija ehdotti, ettei käyttöaihetta vasospastinen angina pectoris lisätä yhtenäistettyyn valmisteyhteenvetoon. Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa arvioimaan kaikkia felodipiinistä ja dihydropyridiineihin kuuluvista kalsiuminestäjistä saatavilla olevia tietoja tarkemmin vasospastinen angina pectoris -käyttöaiheen tukemiseksi, sillä tällä hetkellä kalsiuminestäjät ovat ensisijainen hoitovaihtoehto tässä käyttöaiheessä. Tutkimuksista, joissa on tarkasteltu felodipiiniä vasospastisen angina pectoriksen hoidossa, saadut tulokset osoittavat, että lääkeaine tehoaa tähän sairauteen, sillä angina pectoriksen oireet lievenevät ja tilapäiset ST-segmentin nousut häviävät hyperventilaation tai systeemisen ergonoviiniprovokaation yhteydessä. Näiden tutkimusten lisäksi muita merkittäviä julkaisuja ei ole löydetty, mikä rajaa felodipiinin käyttöä vasospastisen angina pectoriksen hoidossa koskevan aineiston noin 30 potilaaseen. Kaiken kaikkiaan julkaistua tietoa felodipiinin käytöstä vasospastisen angina pectoriksen hoidossa ja kertynyttä turvallisuustietoa on liian vähän, jotta hyöty-riskisuhde voitaisiin määrittää varmasti. Tietoa felodipiinin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessä on hyvin vähän, eikä myyntiluvan haltija käsitellyt mahdollisuutta ekstrapoloida muilla dihydropyridiineillä saatuja tuloksia tähän käyttöaiheeseen. Siksi lääkevalmistekomitea on myyntiluvan haltijan kanssa yhtä mieltä siitä, että vaikka vasospastinen angina pectoris on käyttöaihe, jonka ensisijaiseksi hoidoksi Euroopan kardiologisen seuran nykyisissä kliinisissä ohjeissa suositellaan kalsiuminestäjiä, kuten felodipiiniä, vasospastinen angina pectoris ei ole kuitenkaan perusteltavissa käyttöaiheeksi.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Kohdassa 4.2 oli jäsenvaltiokohtaisia eroavuuksia. Ne johtuivat eroista, joita oli käyttöaiheessä sekä päivittäistä enimmäisannosta että annoksen pienemmäksi titrausta koskevassa suosituksessa. Eroja oli myös suosituksissa, jotka koskivat erityispopulaatioita (iäkkäät ja pediatriset potilaat, munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat) sekä lääkkeen ottamista ruoan kanssa tai ilman sitä.

Lääkevalmistekomitea hyväksyy myyntiluvan haltijan ehdotuksen, jonka mukaan keskeinen turvallisuusprofiili hyväksytään yhtenäistetyksi tekstiksi siten, että siitä poistetaan teksti, jota mainituissa asiakirjoissa ei ole.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Myös valmisteyhteenvetoon kohdasta 4.3 löydettiin eroavuuksia.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa kommentoimaan seuraavia vasta-aiheita: kuuden viime kuukauden aikana sairastettu aivohalvaus, hypertrofinen sydänlihassairaus, asteen 2 ja 3 eteis-kammiokatkos, vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min, kreatiniini > 1,8 mg/dl), vaikea maksan vajaatoiminta / maksakirroosi, imettävät naiset / imetettävät vauvat sekä kalsiuminestäjillä annettava hoito.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen hyväksyä seuraavat vasta-aiheet yhtenäistetyksi tekstiksi: raskaus; yliherkkyys felodipiinille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle; dekompensoitu sydämen vajaatoiminta (aiemmin mainitun ei-kompensoidun sydämen vajaatoiminnan sijasta); akuutti sydäninfarkti; epävakaa angina pectoris; hemodynaamisesti merkittävä sydänlöpän ahtauma ja dynaamisen ulosvirtauksen ahtauma.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myös valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4 löydettiin eroavuuksia. Joissakin jäsenvaltioissa kohdasta puuttui keskeisen turvallisuusprofiilin mukaista tekstiä, kun taas toisissa jäsenvaltioissa teksti oli erilainen.

Kun otetaan huomioon, että ikenen liikakasvu on felodipiinihoidon tunnettu haittavaikutus, joka voidaan kuitenkin estää hyvällä suuhygienialla, lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen siitä, että Plendilin yhtenäistettyyn EU-valmisteyhteenvedoon lisätään seuraava varoitus: "Potilailla, joilla on voimakas ientulehdus tai hampaanvierustulehdus, on ilmoitettu esiintyneen lievää ikenen liikakasvua."

Plendilin käyttöä yhdessä CYP3A4:n mahdollisten estäjien tai indusoijien kanssa on tarkoituksenmukaisempaa käsitellä kohdissa 4.5 ja 5.2 (myyntiluvan haltijan laatima ehdotus Plendilin yhtenäistetyksi EU-valmisteyhteenvedoksi). Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että kohtaan 4.4 on lisättävä seuraava teksti ja viittaus kohtaan 4.5:

"CYP3A4-entsyymejä voimakkaasti indusoivien tai estävien lääkkeiden samanaikainen käyttö pienentää tai suurentaa felodipiinin plasmapitoisuutta suuresti. Siksi näiden lääkkeiden yhdistelemistä tulee välttää (ks. kohta 4.5)."

Sen lisäksi, että lisättävä oli myös varoitus "Felodipiinin tehoa ja turvallisuutta kohonneeseen verenpaineeseen liittyvien hätätapausten hoidossa ei ole tutkittu", koska todisteita felodipiinin tehosta kohonneeseen verenpaineeseen liittyvissä hätätapauksissa ei ollut ja koska tämän kohdan piti olla yhdenmukainen amlodipiinin valmistetietojen kanssa, esittelijät katsovat, että varoitus on lisättävä selvittämättömien seikkojen luettelossa olevan ehdotuksen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa lisäämään myös risiiniöljyä koskevan varoituksen. Risiiniöljyä koskevat tiedot ilmoitetaan yhtenäistettyä valmisteyhteenvedoa koskevan tekstiehdotuksen kohdissa 2 ja 6. Myyntiluvan haltija katsoo, että risiiniöljy on Plendil-tableteissa oleva apuaine, jonka määrä on niin pieni, ettei se aiheuta minkäänlaisia vaikutuksia lukuun ottamatta sitä, että mahdollinen yliherkkyys sille ja yliherkkyys jollekin valmisteen aineosalle ovat käytön vasta-aiheita. Myyntiluvan haltija hyväksyi tämän ja lisäsi tekstiin seuraavan maininnan: "Plendil sisältää risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa mahavaivoja ja ripulia".

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myyntiluvan haltija ehdotti, että kohdassa 4.5 käytetään keskeisen turvallisuusprofiilin mukaista tekstiä, johon tehdään yksi lisäys ja yksi poisto, kuten perustietolomakkeessa. EU:n valmisteyhteenvedoissa tämän kohdan sanamuodoissa oli eroja. Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa lisäämään kohtiin maininnat sellaisista yhteisvaikutuksista, jotka suurentavat ja pienentävät felodipiinin plasmapitoisuutta. Nämä muutokset hyväksyttiin.

Kohta 4.6: Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Kohdan 4.6 sanamuodoissa oli eroavuuksia.

Myyntiluvan haltija toimitti lääkevalmistekomitealle perustelut sille, miksi Plendilin yhtenäistetyssä EU-valmisteyhteenvedossa ei ole lausetta "Lisääntymismyrkyllisyystutkimukset ovat osoittaneet, että lääkeaineella on sikiöön kohdistuvia myrkyllisiä vaikutuksia". Lisääntymistutkimusten löydöksistä ei saada todisteita suorasta sikiöön kohdistuvasta myrkyllisyydestä. Myyntiluvan haltija katsoo, että kaneilla havaitut sikiön kehitykseen liittyvät löydökset ja rotan pitkittyneen poikimisen seuraukset johtuvat felodipiinin farmakologisesta vaikutustavasta. Myyntiluvan haltija hyväksyi seuraavan valmisteyhteenvedoon lisättävän lauseen: "*Ei-kliinisissä lisääntymismyrkyllisyystutkimuksissa havaittiin sikiön kehityksen liittyviä vaikutuksia, joiden arvellaan johtuvan felodipiinin farmakologisesta vaikutustavasta.*"

Raskaus

Lauseen *"Raskaus on suljettava pois ennen felodipiinihoidon aloittamista / raskauden ehkäisemiseksi on käytettävä sopivaa ehkäisymenetelmää"* osalta myyntiluvan haltijan Plendiliä koskevassa turvallisuusseurannassa ei ole todettu hedelmällisyyteen tai raskauteen liittyvien haittavaikutusten olevan liiallisia tai lisääntymässä. Raskauden ensimmäisinä viikkoina sikiö saa ravintoa ruskuaispussista, joten se ei altistu tulevan äidin ottamalle felodipiinille. Raskaus havaitaan subjektiivisesti yleensä tämän jakson lopussa. Potilaan odotetaan saaneen tiedon siitä, että hänen tulee hakeutua tässä tilanteessa lääkäriin ja että kaikki hoitoon liittyvät näkökohdat otetaan huomioon, myös ne toimet, joihin on ryhdyttävä, jos felodipiinihoito lopetetaan. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan näkemyksen, jonka mukaan Plendiliin yhtenäistetyn EU-valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6 ei lisätä lausetta *"Raskaus on suljettava pois ennen felodipiinihoidon aloittamista / raskauden ehkäisemiseksi on käytettävä sopivaa ehkäisymenetelmää"*.

Lopullinen hyväksyty sanamuoto on seuraava: *"Felodipiiniä ei tule käyttää raskauden aikana. Ei-kliinisissä lisääntymismyrkyllisyystutkimuksissa havaittiin sikiön kehityksen liittyviä vaikutuksia, joiden arvellaan johtuvan felodipiinin farmakologisesta vaikutustavasta."*

Imetys

Myyntiluvan haltijan alkuperäinen ehdotus EU:n yhtenäistetyksi sanamuodoksi imetyksestä oli seuraava: *"Felodipiinin on havaittu kulkeutuvan rintamaitoon. Kun imettävä äiti käyttää sitä hoitavina annoksina, se ei todennäköisesti kuitenkaan vaikuta vauvaan."* Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa perustelemaan tätä tarkemmin, tai jos tietoja ei ole saatavilla, lisäämään kohtaan maininnan, että imetystä felodipiinihoidon aikana ei suositella, koska tietoja siitä ei ole. Myyntiluvan haltija muutti tekstiä lääkevalmistekomitean pyynnön mukaan seuraavasti: *"Felodipiinin on havaittu kulkeutuvan rintamaitoon, ja koska vauvaan mahdollisesti kohdistuvista vaikutuksista ei ole tarpeeksi tietoa, hoitoa ei suositella imetyksen aikana."*

Hedelmällisyys

Seuraava sanamuoto hyväksyttiin:

Tietoja felodipiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole. Rotilla tehdyssä ei-kliinisessä lisääntymistutkimuksessa (ks. kohta 5.3) havaittiin sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, mutta ei hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia suurin piirtein hoitavan annoksen suuruisella annoksella.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tähän kohtaan lääkevalmistekomitea ehdotti vaihtoehtoista tekstiä, joka on yhdenmukainen amlodipiinin yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon kanssa: *"Felodipiinillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos felodipiiniä käyttävillä potilailla ilmenee päänsärkyä, pahoinvointia, huimausta tai väsymystä, reaktiokyky on saattanut heikentyä. Siksi on syytä olla varovainen etenkin hoidon alkuvaiheessa."*

Myyntiluvan haltija hyväksyi ehdotetun sanamuodon.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Kohdan 4.8 sanamuodoissa oli eroavuuksia. Ehdotus yhtenäistetyksi EU-valmisteyhteenvedoksi perustuu vuonna 2011 laadittuun keskeiseen turvallisuusprofiiliin ja lokakuussa 2012 laadittuun perustietolomakkeeseen. Muutokset koskevat tarpeettomien ja vanhentuneiden sanamuotojen poistamista, taulukon muotoa ja hypotension lisäämistä haittavaikutuksiin.

Myyntiluvan haltija perusteli haittavaikutusten poistamista käyttämällä empiirisiä bayesilaisia tiedonlouhintatekniikoita laskettaessa painottamattomia pisteitä myyntiluvan haltijan maailmanlaajuisesta turvallisuustietokannasta. Tällä menetelmällä saadaan empiirinen bayesilainen geometrinen keskiarvo (EBGM), jossa luottamusväli on 90 prosenttia (EB05–EB95). Myyntiluvan haltija piti arvoa EB05 >1,8 mahdollisena signaalina siitä, että tapahtumasta on ilmoitettu suhteettoman usein kyseisen lääkkeen yhteydessä. Myyntiluvan hakija teki hakuja myös FDA:n haittatapahtumien ilmoitusjärjestelmän (AERS) tietokannasta ja WHO:n Vigibase-tietokannasta. Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoo, että esitetyt perustelut sille, miksi muutamissa kansallisissa teksteissä olevia haittatapahtumia ei lisätä yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon, ovat hyväksyttäviä.

Kohta 4.9: Yliannostus

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen pienestä sanamuodon muutoksesta keskeisen turvallisuusprofiilin kohtaan 4.9 ja sen käyttämisestä yhtenäistettynä tekstinä EU:n jäsenvaltioissa. Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa lisäämään tiedon siitä, milloin on tehtävä mahahuuhtelu.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa lyhentämään farmakodynamiikkaan liittyvää tekstiä, koska siinä oli osia, joiden kliininen merkitys oli vähäinen tai joita ei pidetty kliinisen näytön mukaan perusteltuina. Myyntiluvan haltija päätti poistaa lääkevalmistekomitean ehdottamat osat.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Kohdan 5.2 sanamuodoissa oli eri jäsenvaltioissa eroja. Joissakin jäsenvaltioissa puuttui absorptioon, jakautumiseen, metaboliaan ja eliminoitumiseen liittyvä tekstiä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan näkemyksen siitä, että kohdassa käytetään perustietolomakkeen tekstiä pienin muutoksin, koska siinä käsitellään felodipiinin farmakokinetiikkaa.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myyntiluvan haltija ehdotti, että felodipiinin yhtenäistetyn EU-valmisteyhteenvedon prekliiniset tiedot -kohdassa käytetään perustietolomakkeen kohtaa 5.3, koska teksti perustuu nykyiseen ei-kliiniseen terminologiaan. Lääkevalmistekomitea pyysi muutamien sanamuotojen lisäämistä. Myyntiluvan haltija lisäsi prekliinisiä tietoja koskevaa informaatiota sekä tekstin, jossa mainitaan, ettei voida pitää varmana, etteivätkö farmakologiset vaikutukset olisi merkityksellisiä ihmisten kannalta.

Figure 1. Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Plendilin ja muiden kauppanimien yhtenäistetyt valmistetietoasiakirjat.

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyt tieteellisen keskustelun pohjalta

lääkevalmistekomitea suosittelee niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäälyksmerkinnät ja pakkausselosteet esitetään Plendiliä ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.