

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene za Plendil povezane nazive (vidjeti Prilog I.)

Felodipin je inhibitor kanala kalcija tipa dihidropiridin (antagonist kalcija) i indiciran je za kontrolu hipertenzije, te se u mnogim državama koristi za liječenje stabilne angine pectoris.

Plendil je prvotno odobren za stavljanje u promet u Danskoj dana 16. ožujka 1987., kao tableta s trenutnim oslobađanjem. Ova je formulacija bila dostupna sve do 1994., iako je stavljena u promet samo u Australiji. Danas je Plendil dostupan diljem svijeta za peroralnu primjenu kao tableta s produljenim oslobađanjem (izuzev u Japanu gdje je u promet stavljena druga tableta s trenutnim oslobađanjem). U Europi je tableta s produljenim oslobađanjem po prvi puta odobrena u prosincu 1987., a prvi put je stavljena u promet u Danskoj 1988. Tableta s produljenim oslobađanjem dostupna je u tri jačine 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Plendil je odobren nacionalnim postupcima u nekoliko država U Europskom gospodarskom prostoru (EGP): Austriji, Belgiji, Bugarskoj, Hrvatskoj, Cipru, Češkoj Republici, Danskoj, Estoniji, Finskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Grčkoj, Mađarskoj, Islandu, Irskoj, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Malti, Nizozemskoj, Norveškoj, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj, Slovačkoj, Španjolskoj, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini.

Provedena su tri europska postupka koja su rezultirala usuglašenim tekstom sažetaka opisa svojstava lijeka Plendil (SPC-ovima):

- UK/W/002/pdWS/001 sukladno članku 45. Zajedničkog postupka odobravanja izmjena na području pedijatrije, završeno 15. listopada 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, PSUR (1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2009.), završen 20. listopada 2011 s usuglašenim ključnim sigurnosnim profilom (*eng.* Core Safety Profile - CSP-om).
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2012.), završen 4. prosinca 2013., u kojem nisu predložene izmjene informacija o proizvodu.

Uslijed različitih nacionalnih odluka donesenih od strane država članica u vezi s odobrenjem za lijek Plendil i njegove povezane nazive, ovi su proizvodi uključeni u popis proizvoda za usklađivanje SPC-a, kako je zatraženo od Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh). Europska komisija obavijestila je tajništvo Europske agencije za lijekove/Odbora za lijekove za humanu uporabu (EMA/CHMP) o službenom postupku upućivanja sukladno članku 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uklonile razlike između nacionalno odobrenih informacija o proizvodu (PI) za prethodno navedene lijekove sa ciljem usklađivanja istih na razini EU. Sastanak između EMA-e i nositelja odobrenja koji je prethodio postupku upućivanja održan je 14. listopada 2013. CHMP je nositelju odobrenja iznio popis pitanja, ističući dijelove SPC-a u kojima postoje razlike.

Niže u tekstu navodi se sažetak glavnih točaka raspravljenih za usklađivanje različitih dijelova SPC-a.

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Plendil je indiciran za:

- hipertenziju;
- stabilnu anginu pectoris.

Tekst za hipertenziju bio je različit u svim državama članicama EU. CHMP je potvrdio prijedlog nositelja odobrenja da se pojam „hipertenzija“ uvrsti kao indikacija.

Za indikaciju „stabilna angina pectoris“ bilo je nekoliko divergencija. Različite države članice imale su nekoliko verzija; i to: „stabilna angina pectoris i vazospastična angina (varijanta Prinzmetalove

angine)", „profilaksa angine pektoris (stabilni i vazospastični oblici)", „angina pektoris" i „stabilna eksercionalna angina pektoris"; Plendil se može primjenjivati kao monoterapija ili se može kombinirati zajedno s beta blokatorima. Plendil se može također primjenjivati u terapiji vazospastične (Prinzmetalove) angine". Nositelj odobrenja predložio je da se indikacija vazospastične angine ne uključuje u usklađeni SPC. CHMP je zatražio od nositelja odobrenja daljnje obrazloženje ukupnosti dostupnih podataka o inhibitorima kanala kalcija, felodipinu i dihidropiridinu, sa ciljem podržavanja indikacije vazospastične angine, budući da su trenutni inhibitori kanala kalcija poznati za ovu indikaciju. Rezultati provedenih ispitivanja felodipina za vazospastičnu aginu potvrđuju djelovanje na stanje, budući da su zabilježena poboljšanja u simptomima angine i smanjenja ili izostanak privremenih povišenja ST-segmenta u slučaju hiperventilacije ili sistemske ergonovinske provokacije. No, izvan okvira referentnih ispitivanja, nisu pronađene druge značajne publikacije, čime se ograničava ukupni prijavljeni materijal o primjeni felodipina za liječenje vazospastične angine na otprilike 30 bolesnika. Ukupno objavljeno iskustvo primjene felodipina za liječenje vazospastične angine pektoris i akumuliranih sigurnosnih informacija je previše ograničeno da bi se definirao robusni omjer koristi i rizika. Podaci o djelotvornosti i sigurnosti felodipina posebice u ovoj indikaciji su nedovoljni, a nositelj odobrenja nije obrazložio sposobnost ekstrapolacije rezultata prikupljenih s drugim dihidropiridinima u ovoj indikaciji. Posljedično, CHMP je suglasan s nositeljem odobrenja da, iako je indikacija vazospastične angine stanje za koje aktualne kliničke smjernice Europskog udruženja za kardiologiju preporučuju primjenu inhibitora kanala kalcija poput felodipina kao terapije prve linije, ne može se opravdati indikacija za vazospastičnu anginu pektoris.

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Dio 4.2 razlikovao se diljem država članica. Dirvegencije su bile prisutne uslijed razlika u indikaciji, preporuci maksimalne dnevne doze i silazne titracije. Prisutne su i razlike u vezi s preporukama za posebne grupe populacija, naime stariju i pedijatrijsku populaciju, oštećenu funkciju bubrega i jetre, primjenu s/ bez hrane.

CHMP je potvrdio prijedlog nositelja odobrenja za usvajanje teksta o CPS-u kao usklađenog teksta, brišući tekst koji nije prisutan u navedenom tekstu.

Dio 4.3 – Kontraindikacije

Divergencije su utvrđene u dijelu 4.3 SPC-a.

CHMP je zatražio od nositelja odobrenja da komentira sljedeće kontraindikacije: moždani udar u posljednjih 6 mjeseci, hipertrofična kardiomiopatija, atrioventrikularna blokada stupnja 2 i 3, teško oštećenje bubrega (GFR <30 ml/min, kreatinin > 1,8 mg/dl), ozbiljno oštećenje funkcije jetre/ciroza jetre, dojlje/dojenčad i terapija inhibitorima kanala kalcija.

CHMP je prihvatio prijedlog nositelja odobrenja za usvajanje sljedećih kontraindikacija: trudnoća; preosjetljivost na felodipin ili „na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1"; srčana dekompenzacija, umjesto prethodno navedene srčana nekompenzacija; akutni infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris, hemodinamski značajna opstrukcija srčanih zalistaka i dinamička opstrukcija izlaznog trakta srca kao usklađeni tekst.

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Utvrđene su divergencije u dijelu 4.4 SPC-a. U pojedinim državama članicama nedostajao je tekst iz CSP-a, a u pojedinim državama članicama objavljen je drugačiji tekst.

Uzimajući u obzir da je zadebljanje gingive poznata nuspojava terapije felodipinom, te se može spriječiti dobrom oralnom higijenom, CHMP je potvrdio prijedlog nositelja odobrenja za uključivanje sljedećeg upozorenja „Blago zadebljanje gingive je prijavljeno kod bolesnika sa izrazitim gingivitisom/periodontitisom" u dijelu 4.4 SPC-a za Plendil usklađen na razini EU.

Uporaba zajedno sa snažnim inhibitorima ili induktorima CYP3A4-a primjerenije je pojašnjena u dijelovima 4.5 i 5.2 prijedloga nositelja odobrenja SPC-a za Plendil usklađenog na razini EU. Stoga CHMP smatra neophodnim uključivanje sljedećeg teksta u dio 4.4, uključujući i referencu na dio 4.5:

„Istodobna primjena induktora enzima CYP3A4 s felodipinom dovodi do izrazitog sniženja ili povećanja razine felodipina u plazmi. Stoga, ovu kombinaciju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).“

Osim toga upozorenje „Djelotvornost i sigurnost felodipina u liječenju hitnih slučajeva hipertenzije nisu ispitane“ treba također uključiti budući da nedostaju dokazi za felodipinu u hitnim slučajevima hipertenzije, te je potrebno uskladiti s informacijama o proizvodu amlodipina budući da izvijestitelji smatraju potrebnim da se uvrsti upozorenje kako je predloženo u LoOI-u.

Naposlijetku, CHMP je zatražio od nositelja odobrenja da doda upozorenje o ricinusovom ulju. Informacije o ricinusovom ulju su navedene u dijelu 2. i dijelu 6. predloženog usklađenog teksta SPC-a, te je nositelj odobrenja mišljenja da je ricinusovo ulje pomoćna tvar u tabletama lijeka Plendil u količini koja je premalena da bi imala bilo kakvo djelovanje, izuzev moguće preosjetljivosti, a preosjetljivost na bilo koji sastojak lijeka je kontraindikacija, Nositelj odobrenja suglasan je i uključio je sljedeće upozorenje „Plendil sadrži ricinusovo ulje, koje uzrokuje želučane probleme i proljev“.

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Za dio 4.5, nositelj odobrenja predložio je primjenu teksta iz CSP-a, s jednim dodatkom i jednim brisanjem u skladu sa CDS-om. Tekst je izmijenjen u ovom dijelu u SPC-ovima na razini EU. CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da uvrsti izjave u vezi s interakcijama koje rezultiraju povišenim koncentracijama felodipina u plazmi i interakcijama koje rezultiraju smanjenim koncentracijama felodipina u plazmi. Ove izmjene su primjereno usuglašene.

Dio 4.6 – Plodnost, trudnoća i dojenje

Tekst u dijelu 4.6 bio je različit.

Nositelj odobrenja dostavio je CHMP-u opravdanje zašto se rečenica „Ispitivanja reproduktivne toksičnosti potvrdila su fetotoksično djelovanje“ ne smije uvrstiti u SPC za Plendil usklađen na razini EU. Rezultati reproduktivnih ispitivanja ne pružaju dokaz izravne fetotoksičnosti. Nositelj odobrenja zaključio je da su rezultati o fetalnom razvoju u zečeva, i posljedice produljenog rađanja u štakora rezultatom farmakološkog djelovanja felodipina. Nositelj odobrenja suglasan je s uključivanjem „*U nekliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti utvrđeno je djelovanje na fetalni razvoj, koje se smatra posljedicom farmakološkog djelovanja felodipina.*“

Trudnoća

Vezano uz rečenicu „*Prije početka uzimanja lijeka Plendil treba isključiti trudnoću / kako bi se spriječila trudnoća potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kontracepcije*“, praćenjem sigurne primjene lijeka Plendil od strane nositelja odobrenja nije identificirano štetno djelovanje na plodnost ili trudnoću povezano s prirodom koja bi bila prekomjerna ili povećana. Nadalje, tijekom početnih tjedana trudnoće embrio se hrani žumajčanom vrećicom, te posljedično nije izložen felodipinu kojeg uzima majka. Subjektivno uočavanje trudnoće nastupa najčešće na kraju ovog razdoblja. Očekuje se da će bolesnik biti informiran o tome da potraži savjet u ovoj situaciji, te da se razmotre svi aspekti terapija, uključujući i djelovanje u vezi s prekidom terapije felodipinom. CHMP je potvrdio prijedlog nositelja odobrenja za isključivanjem rečenice „*Prije početka uzimanja lijeka Plendil treba isključiti trudnoću / kako bi se spriječila trudnoća potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kontracepcije*“ u dijelu 4.6 SPC-a za Plendil usklađen na razini EU.

Usuglašen je konačan tekst: „Felodipin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. U nekliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti uočeno je djelovanje na razvoj fetusa, što se smatra posljedicom farmakološkog djelovanja felodipina“.

Dojenje

Prvotni prijedlog nositelja odobrenja za tekst o dojenju usklađen na razini EU glasio je „*Felodipin je otkriven u majčinom lijeku. Ako dojilja uzima terapijske doze felodipina, nije izgledno da će se djelovanje mlijekom prenijeti djetetu*“. CHMP je zatražio od nositelja odobrenja da dalje zamijeni ovu rečenicu ili u slučaju kada podaci nisu dostupni, da doda kako se dojenje ne preporučuje tijekom liječenja felodipinom uslijed nedostatka podataka. Nositelj odobrenja preformulirao je tekst u skladu sa zahtjevom CHMP-a „*Felodipin je otkriven u majčinom lijeku, te uslijed nedovoljno podataka o mogućem djelovanju na dojenče, ne preporuča se liječenje tijekom dojenja*“.

Plodnost

Usuglašen je sljedeći tekst:

Nema dostupnih podataka o djelovanju felodipina na plodnost bolesnika. U nekliničkom ispitivanju reproduktivnosti u štakora (vidjeti dio 5.3), primijećeno je djelovanje na fetalni razvoj, no nema djelovanja na plodnost u dozama koje su približno jednake terapijskima.

Dio 4.7 – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Za ovaj dio, CHMP je predložio alternativan tekst usklađen sa SPC-om za amlodipin:

“Felodipin može imati blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i na rad na strojevima. Sposobnost reakcije može biti umanjena u bolesnika koji uzimaju felodipin uslijed javljanja glavobolje, mučnine, omaglice ili umora. oprez se preporuča posebice na početku terapije.” Nositelj odobrenja suglasan je s predloženim tekstom.

Dio 4.8 – Nuspojave

Tekst dijela 4.8 bio je divergentan. Prijedlog SPC-a usklađenog na razini EU temelji se na CPS-u iz 2011. i na CDS-u iz listopada 2012. Modifikacije su povezane s brisanjem nepotrebnog i zastarjelog teksta, formata tablica i dodavanjem hipotenzije u nuspojave lijeka.

Nositelj odobrenja opravdao je brisanje nuspojava primjenom tehnika empirijskog Bayesovog rudarenja podataka kako bi izračunao disproporcionalne rezultate iz baze podataka globalne sigurnosti nositelja odobrenja. Ovom se metodom generira empirijska Bayesova geometrijska sredina (EBGM) s intervalom 90%-tne točnosti (EB05 do EB95). Nositelj odobrenja mišljenja je da je EB05 >1.8 mogući signal, odnosno događaj je prijavljen nerazmjerno često u vezi s tim lijekom. Provedena su istraživanja i u bazi podataka Sustava za prijavljivanje nuspojava (Adverse Event Reporting System - AERS) FDA-a, te u bazi podataka VigiBase WHO-a. Naposljetku, CHMP je zaključio da je izjava o razlozima za isključivanje nuspojava uključena u jednom ili nekoliko nacionalnih tekstova prihvatljiva.

Dio 4.9 – Predoziranje

CHMP je potvrdio prijedlog nositelja odobrenja o manjoj izmjeni teksta u dijelu 4.9 CSP-a, te o implementaciji istog kao usklađenog teksta na razini država članica EU-a. CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da doda informacije o slučajevima, u kojima je potrebno provesti ispiranje želuca.

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

CHMP je zatražio od nositelja odobrenja da skрати tekst povezan s farmakodinamičkim svojstvima budući da je uključivao ograničenu kliničku relevantnost ili se nije smatrao opravdanim kliničkim dokazima. Nositelj odobrenja suglasan je s uklanjanjem dijelova, čije je brisanje CHMP predložio.

Dio 5.2 – Farmakokinetička svojstva

Tekst u dijelu 5.2 bio je divergentan na razini država članica. U pojedinim državama članicama nedostajao je tekst koji se odnosio na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju. CHMP potvrdio je mišljenje nositelja odobrenja o usvajanju teksta CDS-a s određenim modifikacijama, budući da je pokrio farmakokinetička svojstva felodipina.

Dio 5.3 – Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nositelj odobrenja predložio je uporabu dijela 5.3 CDS-a za dio o nekliničkim podacima SPC-a za felodipin usklađenog na razini EU, budući da se tekst temelji na aktualnoj nekliničkoj nomenklaturi. CHMP zatražio je uvrštavanje određenog dodatnog teksta. Nositelj odobrenja uključio je informacije u vezi s predkliničkim podacima, te dodatni tekst kako bi istaknuo da se ne može izjaviti sa sigurnošću da nema farmakološkog djelovanja relevantnog za ljude.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zaključno, na temelju ocjene prijedloga i odgovora nositelja odobrenja te nakon rasprave Odbora, CHMP usvojio je usklađene komplete dokumenata Informacija o proizvodu za lijek Plendil i povezane nazive.

Budući da

- je predmet ovog postupka upućivanja bilo usklađivanje opisa sažetaka svojstava lijeka, etikete i upute o lijeku,
- su sažetak svojstava lijeka, etiketa i uputa o lijeku koje su predložili nositelji odobrenja ocijenjeni na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvenih rasprava unutar Odbora,

CHMP je preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su sažetak svojstava lijeka, etiketa i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III. za lijek Plendil i povezane nazive (vidjeti Prilog I.).