

## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas**

## Mokslinės išvados

### **Plendil ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Felodipinas yra dihidropiridinių tipo kalcio kanalų blokatorius (kalcio antagonistas); jis skirtas kontroliuoti hipertenziją, taip pat (daugelyje šalių) gydyti stabilią krūtinės angina.

Iš pradžių Plendil buvo įregistruotas Danijoje, 1987 m. kovo 16 d., greito atpalaidavimo tabletės forma. Šios farmacinės formos preparato buvo galima įsigyti iki 1994 m., nors jis buvo pateiktas tik Australijos rinkai. Šiuo metu Plendil prekiaujama visame pasaulyje geriamosios pailginto atpalaidavimo tabletės forma (išskyrus Japoniją, kur prekiaujama kitos rūšies greito atpalaidavimo tabletėmis). Europoje pailginto atpalaidavimo tabletė pirmiausia buvo įregistruota 1987 m. gruodžio mėn. ir pirmą kartą ji buvo pateikta Danijos rinkai 1988 m. Pailginto atpalaidavimo tabletės gali būti trijų stiprumų – 2,5, 5 ir 10 mg.

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis Plendil įregistruotas šiose Europos ekonominės erdvės (EEE) šalyse: Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Kroatijoje, Kipre, Čekijoje, Danijoje, Estijoje, Suomijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Islandijoje, Airijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Maltoje, Nyderlanduose, Norvegijoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje, Ispanijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje.

Užbaigtos trys ES lygmens procedūros, kurių metu buvo suderinta Plendil preparato charakteristikų santraukos teksto formuluotė:

- UK/W/002/pdWS/001 45 straipsnyje numatyta su vaikų populiacija susijusi darbo pasidalijimo procedūra, užbaigta 2009 m. spalio 15 d.;
- SK/H/PSUR/0006/001, periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas (PSUR) (2007 m. sausio 1 d.–2009 m. gruodžio 31 d.), užbaigtas 2011 m. spalio 20 d. kartu su suderintomis pagrindinėmis saugumo charakteristikomis (CSP);
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (2010 m. sausio 1 d.–2012 m. gruodžio 31 d.), užbaigtas 2013 m. gruodžio 4 d.; preparato informacinių duomenų pakeitimų nepasiūlyta.

Valstybėms narėms priėmus skirtingus nacionalinius sprendimus dėl Plendil ir susijusių pavadinimų rinkodaros leidimo suteikimo, šie preparatai buvo įtraukti į sąrašą preparatų, kurių preparato charakteristikų santrauką, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMDh) prašymu, reikia suderinti. Europos Komisija pranešė Europos vaistų agentūros (Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) sekretoriatui apie Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnyje numatytą oficialų kreipimąsi, kad būtų pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų pirmiau minėtų preparatų preparato informacinių dokumentų skirtumai ir jie būtų suderinti visoje ES. Europos vaistų agentūros ir rinkodaros leidimo turėtojo pasirengimo kreipimosi procedūrai posėdis įvyko 2013 m. spalio 14 d. CHMP rinkodaros leidimo turėtojui pateikė sąrašą klausimų, kuriuose buvo nurodyti tie preparatų preparato charakteristikų skyriai, kuriuose buvo skirtumų.

Toliau apibendrinami pagrindiniai klausimai, kurie buvo aptarti siekiant suderinti skirtingus preparato charakteristikų santraukos skyrius.

#### **4.1 skyrius. Terapinės indikacijos**

Plendil yra skirtas gydyti:

- hipertenziją;
- stabilią krūtinės angina.

Visose ES valstybėse narėse buvo patvirtinta skirtinga hipertenzijos indikacijos formuluotė. CHMP pritarė, kad būtų vartojama rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta šios indikacijos formuluotė, t. y. „Hipertenzija“.

„Stabilios krūtinės anginos“ indikacijos formuluotėje skyrėsi keletas dalykų. Skirtingose valstybėse narėse buvo vartojamos tokios formuluotės: „Stabili krūtinės angina ir vazospastinė angina (Prinzmetalio anginos variantas)“; „Krūtinės anginos (stabilios ir vazospastinės) profilaktika“; „Krūtinės angina“ ir „Fizinio krūvio sukeliama stabili krūtinės angina; Plendil galima skirti kaip monoterapiją arba kartu su beta blokatoriumi. Plendil taip pat galima gydyti vazospastinę (Prinzmetalio) angina.“ Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė neįtraukti vazospastinės anginos indikacijos į suderintą preparato charakteristikų santrauką. CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo išsamiau aptarti visus turimus duomenis apie felodipiną ir dihidropiridino tipo kalcio kanalų blokatorius, kad jais būtų galima pagrįsti vazospastinės anginos indikaciją, nes šiuo metu kalcio kanalų blokatoriai yra svarbūs vaistai esant šiai indikacijai. Iš atliktų felodipino poveikio gydant vazospastinę angina tyrimų rezultatų matyti, kad šis vaistas yra veiksmingas gydant šią ligą, nes slopina krūtinės anginos simptomus ir mažina arba pašalina laikiną ST segmento padidėjimą prasidėjus hiperventiliacijai arba įvykus sisteminei provokacijai paprastosios skalsės alkaloidu. Tačiau, be paminėtų tyrimų, kitų reikšmingų publikacijų nerasta, todėl visa pateikta medžiaga apie felodipino vartojimą gydant vazospastinę angina susijusi tik su maždaug 30 pacientų. Visos publikuotos vazospastinės krūtinės anginos gydymo felodipinu patirties ir sukauptos saugumo informacijos nepakanka, kad būtų galima nustatyti robastišką šio vaisto naudą ir rizikos santykį. Duomenų apie felodipino veiksmingumą ir saugumą esant būtent šiai indikacijai yra labai nedaug ir rinkodaros leidimo turėtojas neaptarė galimybės ekstrapoliuoti rezultatus, gautus tiriant kitų dihidropiridinių poveikį esant šiai indikacijai. Todėl CHMP sutinka su rinkodaros leidimo turėtoju, kad, nors vazospastinė krūtinės angina yra liga, kuria sergant dabartinėse Europos kardiologų draugijos klinikinėse gairėse rekomenduojama kaip pirmos eilės vaistus vartoti kalcio kanalų blokatorius, vazospastinės krūtinės anginos indikacijos negalima pagrįsti.

#### **4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas**

Valstybėse narėse buvo patvirtintas skirtingas 4.2 skyriaus tekstas. Formuluotės skirtumų atsirado dėl indikacijos, rekomendacijos dėl didžiausios paros dozės ir titravimo į apačią skirtumų. Taip pat buvo neatitikimų, susijusių su rekomendacijomis dėl ypatingų populiacijos grupių, būtent senyvų pacientų ir vaikų, pacientų, kurių inkstų ir kepenų veikla sutrikusi, taip pat dėl vaisto vartojimo nevalgius ir (arba) valgant.

CHMP pritaria rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui patvirtinti pagrindinių saugumo charakteristikų tekstą kaip suderintą tekstą ir išbraukti tekstą, kurio nėra minėtame dokumente.

#### **4.3 skyrius. Kontraindikacijos**

Preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyriuje rasta neatitikimų.

CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo pakomentuoti šias kontraindikacijas: per pastaruosius 6 mėn. patirtas insultas; hipertrofinė kardiomiopatija; atrioventrikulinė blokada (2 ir 3 laipsnio); sunkus inkstų veiklos sutrikimas (GFG <30 ml/min, kreatininas > 1,8 mg/dl); sunkus kepenų veiklos sutrikimas ir (arba) kepenų cirozė; žindančios moterys (žindomi kūdikiai) ir gydymas kalcio kanalų blokatoriais.

CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui patvirtinti šias kontraindikacijas kaip suderintą tekstą: nėštumas; padidėjęs jautrumas felodipinui arba „bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai“; dekompensuotas širdies nepakankamumas (vietoj nekompensuoto širdies nepakankamumo, kaip buvo nurodyta prieš tai); ūmus miokardo infarktas; nestabili krūtinės angina; hemodinamiškai reikšminga širdies vožtuvų obstrukcija ir dinaminė širdies išstūmimo trakto obstrukcija.

#### **4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje rasta neatitikimų. Kai kurių valstybių narių patvirtintoje informacijoje nebuvo teksto iš pagrindinių saugumo charakteristikų dokumento, o kai kurių valstybių narių patvirtintas tekstas skyrėsi.

Atsižvelgdamas į tai, kad dantenu paburkimas yra žinoma nepageidaujama reakcija į gydymą felodipinu ir kad jo galima išvengti laikantis tinkamos burnos higienos, CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui į suderintos ES Plendil preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių įtraukti įspėjimą, kad „tarp pacientų, kuriems diagnozuotas stiprus dantenu uždegimas ar periodontitas, nustatyta nedidelio dantenu paburkimo atvejų“.

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymo dėl suderintos ES Plendil preparato charakteristikų santraukos 4.5 ir 5.2 skyriuose pateikta informacija apie felodipino derinio su stipriais CYP3A4 inhibitoriais arba induktoriais vartojimą yra tinkamesnė. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad į 4.4 skyrių būtina įtraukti toliau nurodytą tekstą, įskaitant nuorodą į 4.5 skyrių:

„Kartu su felodipinu vartojant vaistus, kurie stipriai indukuoja arba slopina CYP3 A4 fermentus, jo koncentracija kraujo plazmoje atitinkamai labai sumažėja arba padidėja. Todėl tokių derinių reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).“.

Pranešėjai laikėsi nuomonės, jog nepaisant to, kad, atsižvelgiant į duomenų apie felodipino poveikį prasidėjus ūmioms padidėjusio jautrumo reakcijoms stoka, į tekstą numatyta įtraukti įspėjimą, kad „Felodipino veiksmingumas ir saugumas gydant ūmias padidėjusio jautrumo reakcijas neištirtas“, kuris turi atitikti informaciją amlodipino preparato informaciniuose dokumentuose, į šį skyrių taip pat reikia įtraukti neišspręstų klausimų tekste pasiūlytą įspėjimą.

Galiausiai CHMP paprašė, kad rinkodaros leidimo turėtojas į tekstą įtrauktų įspėjimą dėl ricinos aliejaus. Informacija apie ricinos aliejų pateikiama pasiūlyto suderinto preparato charakteristikų santraukos teksto 2 ir 6 skyriuose; rinkodaros leidimo turėtojas laikosi nuomonės, kad Plendil tablečių sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos ricinos aliejaus yra pernelyg mažai, kad ji turėtų kokį nors poveikį, išskyrus galbūt padidėjusį jautrumą, ir kad padidėjęs jautrumas bent vienai preparato sudedamajai medžiagai laikytinas kontraindikacija. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko ir į tekstą įtraukė informaciją, kad „Plendil sudėtyje yra ricinos aliejaus, kuris gali sukelti virškinimo sutrikimų ir viduriavimą“.

#### **4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Dėl 4.5 skyriaus, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė naudoti tekstą iš pagrindinių saugumo charakteristikų dokumento, t. y. papildyti pagrindinių duomenų lapą (CDS) vienu teiginiu ir vieną teiginį iš jo išbraukti. ES valstybėse narėse buvo patvirtinta skirtinga šio preparato charakteristikų santraukos skyriaus formuluotė. CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo į tekstą įtraukti teiginius, susijusius su sąveika, dėl kurios felodipino koncentracija kraujo plazmoje padidėja ir sumažėja. Abiem šiems pakeitimams buvo pritarta.

#### **4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

4.6 skyriuje pateiktos informacijos formuluotė skyrėsi.

Rinkodaros leidimo turėtojas CHMP pateikė paaiškinimą, kodėl sakinio „Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai patvirtino vaisto toksinį poveikį vaisiui“ nereikia įtraukti į suderintą Plendil ES preparato charakteristikų santrauką. Poveikio reprodukcijai tyrimų rezultatai tiesioginio toksinio poveikio vaisiui nepatvirtina. Rinkodaros leidimo turėtojas laikosi nuomonės, kad su triušių vaisiaus vystymusi susijusius rezultatus ir užsitęsusio žiurkių vaikavimosi pasekmes lėmė farmakologinis felodipino poveikis. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko į šį skyrių įtraukti tokią informaciją: „Atliekant ikiklinikinius toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus, buvo nustatytas poveikis vaisiaus vystymuisi, kurį, manoma, sukėlė farmakologinis felodipino veikimas“.

## Nėštumas

Kalbant apie sakinį „*Prieš pradėdant gydymą felodipinu, būtina įsitikinti, kad pacientė ne nėščia/reikia vartoti tinkamas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti.*“, rinkodaros leidimo turėtoji vykdančią Plendil saugumo stebėseną, nenustatyta, kad su vaisingumu ar nėštumu susijęs šio vaisto nepageidaujamas poveikis būtų itin didelis ar didėjantis. Be to, pirmąsias nėštumo savaites embrionas maistines medžiagas gauna iš trynio maišo, todėl būsimos motinos vartojamas felodipinas į embrioną nepatenka. Paprastai šio laikotarpio pabaigoje pasireiškia subjektyvūs nėštumo požymiai. Pacientė turėtų būti informuota, kad susiklosčius tokioms aplinkybėms, jai reikėtų pasikonsultuoti su gydytoju, ir tokiu atveju turėtų būti aptarti visi gydymo aspektai, įskaitant veiksmus, kurių reikėtų imtis dėl gydymo felodipinu nutraukimo. CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtoji nuomonei neįtraukti teksto „*Prieš pradėdant gydymą felodipinu, būtina įsitikinti, kad pacientė ne nėščia/reikia vartoti tinkamas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti.*“ į suderintos Plendil ES preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrių.

Galutinė suderinta formulė yra tokia: „Felodipino nėštumo metu vartoti negalima. Atliekant ikiklinikinius toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus, buvo nustatytas poveikis vaisiaus vystymuisi, kurį, manoma, sukėlė farmakologinis felodipino veikimas.“.

## Žindymas

Pirminis rinkodaros leidimo turėtoji pasiūlymas dėl ES lygmeniu suderintos informacijos apie žindymą formulė buvo toks: „*Felodipino aptinkama motinos piene. Tačiau terapinėmis dozėmis žindančios motinos vartojamas vaistas neturėtų pakenkti kūdikiui.*“ CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtoji papildomai pagrįsti šį sakinį arba, jei duomenų nėra, pateikiamoje informacijoje pridurti, kad, atsižvelgiant į duomenų stoką, žindyti gydymo felodipinu laikotarpiu nerekomenduojama. Atsižvelgdamas į CHMP prašymus, rinkodaros leidimo turėtojas performulavo tekstą taip: „*Felodipino aptinkama motinos piene ir dėl nepakankamų duomenų apie galimą poveikį kūdikiui, gydymas nerekomenduojamas žindymo laikotarpiu.*“.

## Vaisingumas

Buvo pritarta tokiai formulė:

Duomenų apie felodipino poveikį pacientų vaisingumui nėra. Atliekant neklinikinį poveikio reprodukcijai tyrimą su žiurkėmis (žr. 5.3 skyrių) ir naudojant terapinėms vaisto dozėms artimas dozes, buvo nustatytas poveikis vaisiaus vystymuisi, tačiau poveikio vaisingumui nenustatyta.

## 4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgdamas į šio skyriaus tekstą suderintoje amlodipino preparato charakteristikų santraukoje, CHMP pasiūlė kitą tekstą: „*Felodipinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai arba vidutiniškai. Jeigu felodipiną vartojantiems pacientams pasireiškia galvos skausmas, pykinimas, galvos svaigimas arba nuovargis, jų reakcija gali būti prastesnė. Rekomenduojama būti atsargiems, ypač gydymo pradžioje.*“

Rinkodaros leidimo turėtojas pritarė pirmiau pasiūlytai formulė.

## 4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

4.8 skyriuje pateiktos informacijos formulė skyrėsi. Pasiūlymas dėl suderintos ES preparato charakteristikų santraukos pagrįstas 2011 m. parengtu pagrindinių saugumo charakteristikų dokumentu ir 2012 m. spalio mėn. parengtu pagrindinių duomenų lapu. Pakeitimai susiję su nereikalingos ir pasenusios formulės išbraukimu, taip pat lentelės formatu ir nepageidaujamų reakcijų į vaistą sąrašo papildymu terminu „hipotenzija“.

Rinkodaros leidimo turėtojas nepageidaujamų reakcijų į vaistą išbraukimą pagrindė taikydamas Bajeso empirinių duomenų rinkimo metodus, pagal kuriuos, remdamasis rinkodaros leidimo

turėtojo visuotinė saugumo duomenų bazė, apskaičiavo neproporcingumo rodiklius. Taikant šį metodą, gaunamas empirinis Bajeso geometrinis vidurkis (EBGV) su 90 % pasikliautiniu intervalu (EB05–EB95). Rinkodaros leidimo turėtojas laikėsi nuomonės, jog EB05 >1,8 yra galimas požymis, t. y. dažnai vartojant šį vaistą, nustatomas reiškinys yra neproporcingas. Taip pat buvo atlikta paieška FDA nepageidaujamų reiškinų registravimo sistemos (AERS) duomenų bazėje ir PSO duomenų bazėje Vigibase. Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad sakinyje, kuriame paaiškinama, kodėl į suderintą formuluotę nebuvo įtraukti viename ar keliuose nacionaliniuose tekstuose nurodyti nepageidaujami reiškiniai, yra priimtinas.

#### **4.9 skyrius. Perdozavimas**

CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui šiek tiek pakeisti pagrindinių saugumo charakteristikų 4.9 skyriaus formuluotę ir naudoti ją kaip suderintą tekstą visose ES valstybėse narėse. CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo šį skyrių papildyti informacija apie tai, kokiais atvejais reikėtų atlikti skrandžio lavažą.

#### **5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės**

CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo sutrumpinti tekstą, susijusį su farmakodinaminėmis savybėmis, nes į jį buvo įtraukta informacija, kuri yra nedidelės klinikinės svarbos arba kuri yra nepagrįsta klinikiniais duomenimis. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko išbraukti CHMP pasiūlytas teksto dalis.

#### **5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės**

Valstybėse narėse buvo patvirtinta skirtinga 5.2 skyriaus formuluotė. Kai kurių valstybių narių preparato charakteristikų santraukoje nebuvo teksto, kuriame būtų aptarta vaisto absorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas ir eliminacija. CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo nuomonei dėl pagrindinių duomenų lapo teksto patvirtinimo su tam tikrais pakeitimais, kadangi jame pateikiama informacija apie farmakokinetines felodipino savybes.

#### **5.3 skyrius. Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė į suderintos felodipino ES preparato charakteristikų santraukos skyrių, kuriame pateikiama informacija apie iiklinikinius tyrimus, įtraukti pagrindinių duomenų lapo 5.3 skyrių, kadangi šis tekstas parengtas remiantis dabartine neiklinikinių tyrimų nomenklatūra. CHMP paprašė į šį skyrių įtraukti tam tikras papildomas formuluotes. Rinkodaros leidimo turėtojas įtraukė informaciją, susijusią su iiklinikinių tyrimų duomenimis, ir tolesnį tekstą, kuriame nurodyta, jog negalima tvirtai teigti, kad vaisto farmakologinis poveikis neaktualus žmonėms.

#### **Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas**

Taigi, remdamasis rinkodaros leidimo turėtojo pateiktą pasiūlymo ir atsakymų vertinimu ir įvykus diskusijoms komitete, CHMP patvirtino suderintus Plendil ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų rinkinius.

Kadangi

- kreipimasis buvo susijęs su preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros leidimo turėtojo (-ų) pasiūlyti preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia mokslinė diskusija;

CHMP rekomendavo keisti Plendil ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis išdėstyti III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.