

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Plendil en verwante namen (zie bijlage I)

Felodipine is een calciumkanaalblokker (calciumantagonist) uit de groep dihydropyridinen. Het is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie en in vele landen ook voor de behandeling van stabiele angina pectoris.

Plendil werd voor het eerst goedgekeurd voor het in de handel brengen in Denemarken als tablet met directe afgifte op 16 maart 1987. Deze formulering was verkrijgbaar tot 1994, maar werd alleen in Australië op de markt gebracht. Tegenwoordig is Plendil over de gehele wereld verkrijgbaar als tablet met verlengde afgifte voor oraal gebruik (behalve in Japan waar een andere tablet met directe afgifte op de markt is). In Europa werd de tablet met verlengde afgifte voor het eerst goedgekeurd in december 1987 en Denemarken was het eerste land waar het in de handel kwam (1988). De tablet met verlengde afgifte is verkrijgbaar in drie tabletsterkten: 2,5 mg, 5 mg en 10 mg.

Plendil werd goedgekeurd via de nationale procedures in de volgende landen van de Europese Economische Ruimte (EER): Oostenrijk, België, Bulgarije, Kroatië, Cyprus, Tsjechische Republiek, Denemarken, Estland, Finland, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Hongarije, IJsland, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Noorwegen, Polen, Portugal, Roemenië, Slowakije, Spanje, Zweden en het Verenigd Koninkrijk.

De goedgekeurde bewoording van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van Plendil is gebaseerd op de resultaten van drie Europese procedures:

- UK/W/002/pdWS/001 Article 45 Paediatric Workshare, voltooid op 15 oktober 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, PSUR (1 januari 2007 tot 31 december 2009), voltooid op 20 oktober 2011 met goedgekeurd kernveiligheidsprofiel [Core Safety Profile (CSP)].
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (1 januari 2010 tot 31 december 2012), voltooid op 4 december 2013, waarin geen veranderingen van de productinformatie werden voorgesteld.

Omdat er duidelijke verschillen bestonden tussen de lidstaten in de nationale besluiten over de registratie van Plendil en verwante namen, werden deze middelen opgenomen in de lijst met producten voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPK), op verzoek van de Coördinatiegroep voor de wederzijdse erkennings- en decentrale procedure-humaan (CMD-h). De Europese Commissie heeft het secretariaat van het Europees Geneesmiddelenbureau/Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (EMA/CHMP) in kennis gesteld van een officiële verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen in de nationaal goedgekeurde productinformatie (PI) voor de bovengenoemde producten weg te nemen en daarmee de PI in de gehele EU te harmoniseren. Op 14 oktober 2013 vond een inleidende vergadering plaats tussen het EMA en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder). Het CHMP zond de vergunninghouder een vragenlijst toe waarin werd aangegeven in welke rubrieken van de SPC's de verschillen waren aangetroffen.

Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste discussiepunten voor de harmonisatie van de verschillende rubrieken van de SPC.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Plendil is geïndiceerd voor:

- hypertensie;
- stabiele angina pectoris.

Er waren duidelijke verschillen in de bewoording voor hypertensie in alle Europese lidstaten. Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder voor "Hypertensie" als bewoording voor deze indicatie.

Voor de indicatie "stabiele angina pectoris" was er een aantal verschillen. De volgende bewoordingen kwamen voor in de verschillende lidstaten: "stabiele angina pectoris en vasospastische angina (een variant van Prinzmetal angina pectoris)", "profylaxe van angina pectoris (stabiele en vasospastische vormen)", "angina pectoris" en "stabiele angina pectoris bij inspanning. Plendil kan worden toegediend als monotherapie of in combinatie met een bètablokker. Plendil kan ook gebruikt worden voor de behandeling van vasospastische angina pectoris (Prinzmetal)". De vergunninghouder stelde voor om de indicatie vasospastische angina niet op te nemen in de geharmoniseerde SPC. Het CHMP vroeg de vergunninghouder om alle beschikbare gegevens over felodipine en dihydropyridine calciumkanaalblockers opnieuw te bestuderen ter onderbouwing van de indicatie vasospastische angina, omdat calciumkanaalblockers tegenwoordig de middelen van eerste keuze zijn bij deze indicatie. In onderzoeken naar felodipine bij vasospastische angina wordt een zeker effect op deze aandoening waargenomen, te weten verbetering van de angineuze klachten en (gedeeltelijke) verdwijning de tijdelijke ST-elevaties bij hyperventilatie of systemische provocatie met ergonovine. Behalve de genoemde onderzoeken zijn er echter geen significante publicaties gevonden, zodat de totale rapportage over het gebruik van felodipine bij vasospastische angina pectoris slechts ongeveer 30 patiënten omvat. De totale gepubliceerde ervaring met felodipine bij vasospastische angina pectoris en de verzamelde veiligheidsinformatie is te beperkt om een betrouwbare baten/risicoverhouding te bepalen. Vooral voor felodipine zijn de gegevens over de werkzaamheid en veiligheid zeer beperkt en de vergunninghouder heeft niet geprobeerd om de onderzoeksresultaten van andere dihydropyridines voor deze indicatie te extrapoleren. Als gevolg daarvan sluit het CHMP zich aan bij de mening van de vergunninghouder dat, hoewel de European Society of Cardiology het gebruik van calciumkanaalblockers als felodipine in de eerstelijnsbehandeling van vasospastische angina aanbeveelt, een indicatiestelling voor vasospastische angina pectoris niet gerechtvaardigd is.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

De bewoording van rubriek 4.2 in de lidstaten liep uiteen. De verschillen werden gevonden in de indicaties en de aanbevelingen voor de maximale dagelijkse dosis en verlaging van de dosering. Er waren ook verschillen in de aanbevelingen voor speciale populaties, d.w.z. ouderen en pediatrische patiënten, nier- en leverinsufficiëntie en toediening met/zonder voedsel.

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder om de CPS-tekst aan te nemen als geharmoniseerde tekst en alle tekst die niet voorkomt in het referentiedocument, te verwijderen.

Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

Er werden ook verschillen gevonden in rubriek 4.3 van de SPC.

Het CHMP vroeg de vergunninghouder om zijn mening over de volgende contra-indicaties: beroerte in de afgelopen 6 maanden, hypertrofische cardiomyopathie, atrioventriculair blok graad 2 en 3, ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30ml/min, creatinine > 1,8 mg/dl), ernstige leverinsufficiëntie/levercirrose, vrouwen die borstvoeding geven/kinderen die borstvoeding krijgen en behandeling met calciumkanaalblockers.

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder om de volgende contra-indicaties in de geharmoniseerde tekst op te nemen: zwangerschap; overgevoeligheid voor felodipine of 'een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1'; gedecompenseerd hartfalen in plaats van niet-gedecompenseerd hartfalen zoals in vorige versie; acuut myocardinfarct, instabiele angina pectoris; hemodynamisch significante hartklepobstructie en dynamische cardiale outflow-obstructie.

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werden ook verschillen gevonden in rubriek 4.4 van de SPC. Bij sommige lidstaten ontbraken stukken tekst van het CSP en sommige lidstaten hadden andere tekst.

Tandvleeszwelling een bekende bijwerking is van behandeling met felodipine maar is te voorkomen door goede mondhygiëne. Daarom stemde het CHMP in met het voorstel van de vergunninghouder om de volgende waarschuwing op te nemen: "bij patiënten met ernstige gingivitis/periodontitis werd lichte tandvleeszwelling gerapporteerd" in rubriek 4.4 van de geharmoniseerde Europese SPC voor Plendil.

Het voorstel van de vergunninghouder bevat een verbeterde tekst voor het gebruik in combinatie met sterke remmers of inductoren van CYP3A4 in de rubrieken 4.5 en 5.2 van de geharmoniseerde Europese SPC voor Plendil. Het CHMP vindt het daarom noodzakelijk om de volgende tekst op te nemen in rubriek 4.4, met een verwijzing naar rubriek 4.5:

'Gelijktijdig gebruik van sterke remmers of inductoren van CYP3A4-enzymen leidt tot een sterke daling respectievelijk stijging van de plasmaspiegels van felodipine. Deze combinaties dienen dan ook vermeden te worden (zie rubriek 4.5).'

De waarschuwing: "De werkzaamheid en veiligheid van felodipine bij de behandeling van spoedeisende hypertensie-gevallen is niet bestudeerd" werd ook toegevoegd wegens het ontbreken van gegevens over felodipine bij spoedeisende hypertensie-gevallen. Om in lijn te blijven met de productinformatie van amlodipine vinden de rapporteurs het noodzakelijk om de waarschuwing op te nemen zoals voorgesteld in de LoOI (Lijst van openstaande punten).

Ten slotte verzocht het CHMP de vergunninghouder om een waarschuwing toe te voegen voor ricinusolie. De informatie over ricinusolie wordt gegeven in de rubrieken 2 en 6 van de voorgestelde, geharmoniseerde SPC-tekst en de vergunninghouder is van mening dat de ricinusolie als hulpstof in de Plendil-tabletten een te geringe concentratie heeft om effect te hebben. Alleen bij mogelijke overgevoeligheid en overgevoeligheid voor een van de bestanddelen is er een contra-indicatie. De vergunninghouder was het daarmee eens en voegde de volgende tekst toe: 'Plendil bevat ricinusolie dat maagklachten en diarree kan veroorzaken'.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De vergunninghouder stelde voor om voor rubriek 4.5 de tekst van het CSP te gebruiken, met één aanvulling en één verwijdering. De bewoording van deze rubriek liep in de lidstaten sterk uiteen. Het CHMP verzocht de vergunninghouder om verklaringen op te nemen over interacties die leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van felodipine en interacties die leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van felodipine. De veranderingen werden geaccepteerd.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De bewoordingen in rubriek 4.6 liepen uiteen.

De vergunninghouder gaf het CHMP redenen waarom "Onderzoek naar reproductietoxiciteit heeft foetotoxische effecten aangetoond" niet moet worden opgenomen in de geharmoniseerde Europese SPC voor Plendil. In het reproductieonderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor directe foetotoxiciteit. De vergunninghouder is van mening dat de bevindingen op het gebied van de foetale ontwikkeling van het konijn en de gevolgen van de verlengde partus bij de rat het gevolg zijn van de farmacologische werking van felodipine. De vergunninghouder voegde de volgende tekst toe: "In niet-klinische onderzoeken naar de reproductietoxiciteit van Plendil werden effecten gevonden op de foetale ontwikkeling die toe te schrijven zijn aan de farmacologische werking van felodipine."

Zwangerschap

Naar aanleiding van de zin: *"Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling met felodipine/ er dienen afdoende anticonceptieve maatregelen genomen te worden ter voorkoming van zwangerschap"*, meldt de vergunninghouder dat er bij het veiligheidstoezicht voor Plendil geen zorgwekkende bijwerkingen gevonden zijn in verband met de vruchtbaarheid of zwangerschap en ook geen aanwijzingen voor toename van dit type bijwerkingen. Tijdens de eerste weken van de zwangerschap wordt het embryo bovendien gevoed uit de dooierzak en wordt daarom niet via de moeder blootgesteld aan felodipine. De subjectieve beleving van de zwangerschap begint meestal aan het einde van deze periode. Verwacht wordt, dat de patiënt in dat geval het advies heeft gekregen om een arts te raadplegen en dat alle mogelijke behandelingen overwogen zijn, inclusief discontinuering van de behandeling met felodipine. Het CHMP onderschreef de mening van de vergunninghouder om de zin :*" Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling met felodipine/ er dienen afdoende anticonceptieve maatregelen genomen te worden ter voorkoming van zwangerschap"* niet op te nemen in rubriek 4.6 van de geharmoniseerde Europese SPC voor Plendil.

De definitieve overeengekomen formulering was: 'Felodipine mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap. Bij niet-klinisch onderzoek naar de reproductietoxiciteit werden effecten gevonden op de foetale ontwikkeling die toe te schrijven zijn aan de farmacologische werking van felodipine.'

Borstvoeding

Het oorspronkelijke voorstel van de vergunninghouder voor de Europese geharmoniseerde bewoording was *"Felodipine wordt gedetecteerd in de moedermelk. Bij gebruik van felodipine in therapeutische dosering door de moeder is een effect op de zuigeling echter niet te verwachten"*. Het CHMP verzocht de vergunninghouder om deze zin nader te onderbouwen, of als er geen gegevens beschikbaar zijn, toe te voegen dat het geven van borstvoeding tijdens behandeling met felodipine niet wordt aanbevolen wegens gebrek aan gegevens. De vergunninghouder heeft de tekst gewijzigd in lijn met het verzoek van het CHMP: *"Felodipine werd gedetecteerd in moedermelk; wegens het ontbreken van voldoende gegevens over een mogelijk effect op de zuigeling wordt behandeling niet aangeraden tijdens de borstvoeding"*.

Vruchtbaarheid

De volgende formulering werd overeengekomen:

Er zijn geen gegevens over de effecten van felodipine op de vruchtbaarheid. In een niet-klinisch vruchtbaarheidsonderzoek bij de rat (zie rubriek 5.3) werden effecten waargenomen op de foetale ontwikkeling, maar geen effect op de vruchtbaarheid bij doses in het therapeutische gebied.

Rubriek 4.7 - Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het CHMP deed een voorstel voor een andere tekst, in lijn met de geharmoniseerde SPC van amlodipine voor deze rubriek: *"Felodipine kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. Bij patiënten die felodipine gebruiken en klagen over hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid of vermoeidheid, kan het reactievermogen verminderd zijn. Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling."*

De vergunninghouder was het eens met de bovengenoemde bewoording.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

De bewoordingen in rubriek 4.8 liepen uiteen. Het voorstel voor de geharmoniseerde Europese SPC is gebaseerd op de CPS van 2011 en CDS van oktober 2012. De wijzigingen betreffen verwijdering

van onnodige en achterhaalde bewoording, format van tabellen en toevoeging van hypotensie als bijwerking.

De vergunninghouder verdedigde de verwijdering van bijwerkingen met de empirische Bayesiaanse data mining technieken om disproportionaliteitscores te berekenen uit zijn veiligheidsdatabank. Deze methode genereert het empirische Bayesiaanse geometrische gemiddelde (EBGM) met een 90% betrouwbaarheidsinterval (EB05 tot EB95). De vergunninghouder was van mening dat een $EB05 > 1,8$ een mogelijk signaal is, dat wil zeggen dat dit event onevenredig vaak gerapporteerd wordt in verband met het geneesmiddel. Er werd ook onderzoek verricht in de Adverse Event Reporting System (AERS) databank van de FDA en de Vigibase van de Wereldgezondheidsorganisatie. De redenen waarom bijwerkingen die slechts in één of enkele nationale SPC-teksten voorkomen, niet zijn opgenomen, worden door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder voor een kleine wijziging in de bewoording van rubriek 4.9 van de SPC en om deze tekst te gebruiken als geharmoniseerde tekst voor alle lidstaten. Het CHMP verzocht de vergunninghouder om toe te voegen wanneer een maagspoeling moet worden uitgevoerd.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

Het CHMP verzocht de vergunninghouder om de tekst over de farmacodynamische eigenschappen in te korten omdat een gedeelte ervan weinig klinische relevantie heeft of niet bevestigd is door klinische onderzoeksresultaten. De vergunninghouder stemde in met de verwijdering van de door het CHMP aangewezen gedeelten.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

De bewoordingen in rubriek 5.2 liepen uiteen. Bij sommige lidstaten ontbrak een tekst over resorptie, distributie, metabolisering en eliminatie. Het CHMP was het eens met de vergunninghouder en keurde de CDS-tekst goed met enkele wijzigingen omdat deze tekst een goede beschrijving geeft van de farmacokinetische eigenschappen van felodipine.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De vergunninghouder stelde voor om de tekst van rubriek 5.3 van de CDS te gebruiken voor de preklinische rubriek van de geharmoniseerde Europese SPC voor felodipine, omdat de tekst gebaseerd is op de huidige niet-klinische nomenclatuur. Het CHMP vroeg om enkele aanvullende bewoordingen. De vergunninghouder voegde informatie toe over de preklinische gegevens en een aanvullende tekst met de mededeling dat niet met zekerheid gesteld kan worden dat de farmacologische effecten niet relevant zijn voor de mens.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Samenvattend gaf het CHMP, op grond van de beoordeling van het voorstel en de antwoorden van de vergunninghouder en na de discussies binnen het CHMP, zijn goedkeuring aan geharmoniseerde sets van de productinformatiedocumenten voor Plendil en verwante namen.

Overwegende dat

- de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die de vergunninghouders voorstelden, zijn beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP

adviseert het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Plendil en verwante namen (zie bijlage I).