

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Plendil a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Felodipín je blokátor vápnikových kanálov dihydropyridínového typu (antagonista vápnika) a je indikovaný na kontrolu hypertenzie a v mnohých krajinách aj na liečbu stabilnej angíny pectoris.

Liek Plendil bol pôvodne schválený na uvedenie na trh v Dánsku dňa 16. marca 1987 ako tableta s okamžitým uvoľňovaním. Táto forma bola dostupná do roku 1994, na trh však bola uvedená len v Austrálii. V súčasnosti je liek Plendil dostupný na celom svete na perorálne podávanie ako tableta s predĺženým uvoľňovaním (okrem Japonska, kde je na trhu iná tableta s okamžitým uvoľňovaním). V Európe bola tableta s predĺženým uvoľňovaním schválená prvýkrát v decembri 1987 a na trh bola uvedená najprv v Dánsku v roku 1988. Tableta s predĺženým uvoľňovaním je k dispozícii v troch silách: 2,5 mg, 5 mg a 10 mg.

Liek Plendil bol povolený vnútroštátnymi postupmi v týchto krajinách Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP): Rakúsko, Belgicko, Bulharsko, Chorvátsko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Estónsko, Finsko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Maďarsko, Island, Írsko, Taliansko, Lotyšsko, Litva, Luxembursko, Malta, Holandsko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Španielsko, Švédsko a Spojené kráľovstvo.

Uskutočnili sa tri európske postupy, ktoré viedli k schválenému zneniu súhrnu charakteristických vlastností lieku Plendil:

- postup UK/W/002/pdWS/001 pre pediatrické použitie podľa článku 45, ktorý bol dokončený 15. októbra 2009,
- postup SK/H/PSUR/0006/001 pre správy PSUR (od 1. januára do 2007 do 31. decembra 2009), ktorý bol dokončený 20. októbra 2011 so schváleným základným bezpečnostným profilom (CSP),
- postup SK/H/PSUR/0006/002 pre správy PSUR (od 1. januára 2010 do 31. decembra 2012), ktorý bol dokončený 4. decembra 2013 a v rámci ktorého neboli navrhnuté žiadne zmeny v informáciách o lieku.

Vzhľadom na odlišné vnútroštátne rozhodnutia, ktoré členské štáty uskutočnili v súvislosti s povolením lieku Plendil a súvisiace názvy, tieto lieky boli zaradené do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, o ktorú požiadala koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - humánne lieky (CMDh). Európska komisia informovala Európsku agentúru pre lieky/ sekretariát Výboru pre lieky na humánne použitie (EMA/CHMP) o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES, aby sa vyriešili odlišnosti medzi vnútroštátne povolenými informáciami o lieku pre uvedené lieky a aby sa harmonizovali v celej EÚ. Zasadnutie agentúry EMA a držiteľa povolenia na uvedenie na trh pred postúpením veci sa uskutočnilo 14. októbra 2013. Výbor CHMP zaslal držiteľovi povolenia na uvedenie na trh zoznam otázok, pričom poukázal na časti súhrnu charakteristických vlastností týchto liekov, v ktorých sa vyskytujú rozdiely.

Ďalej sú zhrnuté hlavné body, o ktorých sa diskutovalo v rámci harmonizácie odlišných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Liek Plendil je indikovaný na:

- hypertenziu,
- stabilnú angínu pectoris.

Znenie pre hypertenziu sa líšilo vo všetkých členských štátoch EÚ. Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby znenie pre túto indikáciu bolo „hypertenzia“.

V prípade indikácie „stabilná angína pectoris“ bolo niekoľko rozdielov. Rôzne členské štáty uvádzali znenie „stabilná angína pectoris a vazospastická angína (typ Prinzmetalovej angíny)“, „profilaxia angíny pectoris (stabilnej a vazospastickej formy)“, „angína pectoris“ a „stabilná námahová angína pectoris; liek Plendil sa môže podávať v monoterapii alebo sa môže kombinovať s beta-blokátorom. Liek Plendil sa môže podávať aj na liečbu vazospastickej (Prinzmetalovej) angíny“. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol, aby sa v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku neuvádzala indikácia vazospastická angína. Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby na podporu indikácie vazospastická angína ďalej diskutoval o celkových dostupných údajoch o felodipíne a dihydropyridínových blokátorov vápnikových kanálov, keďže blokátory vápnikových kanálov majú v súčasnosti popredné miesto v tejto indikácii. Výsledky vedených štúdií s felodipínom pri vazospastickej angíne preukazujú účinok na tento stav, keďže sa pozorovalo zlepšenie symptómov angíny a zníženie výskytu prechodného zvýšenia ST segmentu pri hyperventilácii alebo systémovej provokácii ergonovínom, alebo ich vymiznutie. Okrem uvedených skúšaní sa však nezistila významná publikácia, čím sa celkový uvádzaný materiál o použití felodipínu pri vazospastickej angíne obmedzuje na približne 30 pacientov. Celkové publikované skúsenosti s felodipínom pri vazospastickej angíne pectoris a zhromaždené informácie o bezpečnosti sú príliš obmedzené na definovanie robustného pomeru prínosu a rizika. Údaje o účinnosti a bezpečnosti felodipínu v tejto indikácii sú veľmi obmedzené a držiteľ povolenia na uvedenie na trh nediskutoval o extrapolovateľnosti výsledkov získaných pri použití iných dihydropyridínov v tejto indikácii. Výbor CHMP preto súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie na trh, že hoci je indikácia vazospastickej angíny stav, na ktorý aktuálne klinické usmernenia Európskej kardiologickej spoločnosti odporúčajú blokátory vápnikových kanálov, napríklad felodipín ako liečbu prvej línie, indikácia pre vazospastickú angínu pectoris nemôže byť odôvodnená.

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Časť 4.2 sa v jednotlivých členských štátoch líšila. Odlišnosti boli zapríčinené rozdielmi v indikácii, odporúčaní maximálnej dennej dávky a titrácii smerom nadol. Zistili sa tiež nezhody v odporúčaníach pre špeciálne skupiny pacientov, najmä pre staršie osoby a pediatrickú populáciu, pre osoby s poruchou funkcie obličiek a pečene, v podávaní spolu s jedlom/bez jedla.

Výbor CHMP schvaľuje návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ktorý sa týka prijatia textu zo základného bezpečnostného profilu (CSP) ako harmonizovaného textu, pričom sa vypúšťa text, ktorý sa nenachádza v uvedenom dokumente.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

V súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.3 sa zistili rozdiely.

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby sa vyjadril k týmto kontraindikáciám: mŕtvica za posledných 6 mesiacov, hypertrofická kardiomyopatia, atrioventrikulárny blok 2. a 3. stupňa, závažná porucha funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min, kreatinín > 1,8 mg/dl), závažná porucha funkcie pečene/cirhóza pečene, dojčiacie ženy/dojčené deti a liečba blokátormi vápnikových kanálov.

Výbor CHMP akceptoval návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby boli prijaté kontraindikácie: gravidita, precitlivosť na felodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, dekompenzované zlyhávanie srdca namiesto nekompenzovaného zlyhávania srdca, ako bolo uvedené predtým, akútny infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris, hemodynamicky významná obštrukcia srdcových chlopní a dynamická obštrukcia výtoky zo srdca, ako harmonizovaný text.

Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.4 sa zistili rozdiely. V niektorých členských štátoch chýbal text zo základného bezpečnostného profilu a niektoré členské štáty mali odlišný text.

Vzhľadom na to, že zväčšenie ďasien je známa nežiaduca reakcia na liečbu felodipínom a môže sa jej predchádzať dobrou ústnou hygienou, výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby bolo v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku na úrovni EÚ pre liek Plendil, v časti 4.4 uvedené upozornenie „u pacientov s výraznou gingivitídou/periodontitídou bolo hlásené mierne zväčšenie ďasien“.

Použitie v kombinácii so silnými inhibítormi alebo induktormi enzýmu CYP3A4 sa náležitejšie rieši v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku na úrovni EÚ pre liek Plendil, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, v časti 4.5 a 5.2. Výbor CHMP preto považuje za vhodné uviesť v časti 4.4 nasledujúci text vrátane odkazu na časť 4.5:

„Súbežné podávanie liekov, ktoré silno indukujú alebo inhibujú enzýmy CYP 3 A4 vedie k výrazne zníženej alebo zvýšenej plazmatickej hladine felodipínu. Takýmto kombináciám sa preto treba vyhýbať (pozri časť 4.5).“

Okrem upozornenia, že „Účinnosť a bezpečnosť felodipínu pri liečbe hypertenzívnych príhod sa neskúmali“, ktoré tiež má byť uvedené vzhľadom na chýbajúce dôkazy o účinnosti felodipínu pri hypertenzívnych príhodách a má byť v súlade s informáciami o lieku pre amlodipín, spravodajcovia považujú za potrebné uviesť upozornenie navrhnuté v zozname nevyriešených otázok.

Výbor CHMP požiadal tiež držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby pridal upozornenie ohľadom ricínového oleja. Informácia o ricínovom oleji je uvedená v navrhnutom harmonizovanom texte súhrnu charakteristických vlastností lieku, v časti 2 a v časti 6; držiteľ povolenia na uvedenie na trh je toho názoru, že množstvo ricínového oleja, pomocnej látky v tabletkách lieku Plendil, je príliš malé, aby malo nejaké účinky, s výnimkou možnej precitlivenosti, pričom precitlivenosť na ktorúkoľvek zložku lieku je kontraindikácia. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh schválil a uviedol výrok, že „Plendil obsahuje ricínový olej, ktorý môže zapríčiniť žalúdočnú nevoľnosť a hnačku“.

Časť 4.5 - Liekové a iné interakcie

Pre časť 4.5 držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol použiť text z CSP s jedným prídavkom a jedným vypustením podľa CDS. Znenie pre túto časť bolo v súhrnoch charakteristických vlastností lieku v rámci EÚ odlišné. Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby uviedol výroky týkajúce sa interakcií, ktoré vedú k zvýšenej plazmatickej koncentrácii felodipínu a interakcií, ktoré vedú k zníženej plazmatickej koncentrácii felodipínu. Tieto zmeny boli v súlade s tým schválené.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Znenie v časti 4.6 bolo odlišné.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil výboru CHMP odôvodnenie, prečo veta „Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali fetotoxické účinky“ nemá byť uvedená v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku na úrovni EÚ pre liek Plendil. Zistenia reprodukčných štúdií nepreukázali dôkaz priamej fetotoxicity. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usudzuje, že zistenia týkajúce sa vývinu plodu u králik a následky predĺženého pôrodu u potkana sú spôsobené farmakologickým účinkom felodipínu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh schválil uvedenie vety „V neklinických štúdiách reprodukčnej toxicity sa zistili účinky na vývin plodu, ktoré sú pravdepodobne zapríčinené farmakologickým účinkom felodipínu.“

Gravidita

Pokiaľ ide o vetu „*Gravidita sa musí pred začatím liečby felodipínom vylúčiť/ musí sa použiť vhodné antikoncepčné opatrenie na zabránenie gravidity*“, v rámci bezpečnostného dohľadu držiteľa povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s liekom Plendil sa nezistili nežiaduce účinky na fertilitu alebo graviditu, ktoré by boli nadmerné alebo ktoré by sa zvyšovali. Okrem toho počas prvých týždňov gravidity je embryo vyživované žltkovým vakom, teda nie je vystavené felodipínu užívaného matkou. Na konci tohto obdobia sa zvyčajne subjektívne zistí gravidita. Predpokladá sa, že pacientka bola informovaná, aby sa v takejto situácii poradila s lekárom a aby boli posúdené všetky aspekty terapií vrátane činností, ktoré treba uskutočniť v súvislosti s ukončením liečby felodipínom. Výbor CHMP súhlasil s názorom držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby sa v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku na úrovni EÚ pre liek Plendil, v časti 4.6 neuvádzala veta „*Gravidita sa musí pred začatím liečby felodipínom vylúčiť/ musí sa použiť vhodné antikoncepčné opatrenie na zabránenie gravidity*“.

Konečné schválené znenie je: „Felodipín sa nemá podávať počas gravidity. V neklinických štúdiách reprodukčnej toxicity sa zistili účinky na vývin plodu, ktoré sú pravdepodobne zapríčinené farmakologickým účinkom felodipínu“.

Laktácia

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pôvodne navrhoval pre harmonizované znenie na úrovni EÚ, v časti Laktácia vetu „*Felodipín sa zistil v materskom mlieku. Ak však dojčiaci matka užíva liek v terapeutických dávkach, dojča tým pravdepodobne nebude ovplyvnené*“. Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby ďalej odôvodnil túto vetu, alebo v prípade, že údaje nie sú k dispozícii, aby pridal výrok, že vzhľadom na neprítomnosť údajov sa dojčenie počas liečby felodipínom neodporúča. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto zmenil znenie textu podľa požiadavky výboru CHMP: „*Felodipín bol zistený v materskom mlieku a vzhľadom na nedostatočné údaje o potenciálnom účinku na dojča sa liečba počas laktácie neodporúča*“.

Fertilita

Bolo schválené toto znenie:

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku felodipínu na fertilitu pacientiek. V neklinickej reprodukčnej štúdiu u potkana (pozri časť 5.3) sa zistili účinky na vývoj plodu, ale pri použití dávok, ktoré sa približovali k terapeutickému dávke, sa nezistil žiadny účinok na fertilitu.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Výbor CHMP navrhol pre túto časť iný text v súlade s harmonizovaným súhrnom charakteristických vlastností lieku pre amlodipín: „*Felodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci felodipín trpia bolesťou hlavy, nauzeou, závratmi alebo únavou, schopnosť reagovať môže byť narušená. Obozretnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.*“

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s uvedeným navrhnutým znením.

Časť 4.8 - Nežiaduce účinky

Znenie v časti 4.8 bolo odlišné. Návrh pre harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku na úrovni EÚ je založený na základnom bezpečnostnom profile z roku 2011 a CDS z októbra 2012. Uskutočnili sa úpravy týkajúce sa vypustenia zbytočného a zastaraného znenia, tabuľkového formátu a pridania hypotenzie ako nežiaduceho účinku lieku.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh odôvodnil vypustenie nežiaducich účinkov lieku pomocou empirických Bayesianových metód získavania údajov na vypočítanie skóre disproportionality z globálnej databázy bezpečnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh. Táto metóda generuje

empirický bayesiánsky geometrický priemer (EBGM) s 90 % intervalom spoľahlivosti (EB05 až EB95). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh považoval EB05 >1,8 za možný signál, t. j. udalosť je hlásená ako disproporčná často v súvislosti s týmto liekom. Vyhľadávanie sa vykonávalo aj v databáze systému hlásenia nežiaducich udalostí (AERS) úradu FDA a v databáze Svetovej zdravotníckej organizácie Vigibase. Výbor CHMP považoval výrok o dôvodoch, prečo neuvádzať nežiaduce udalosti uvedené v jednom alebo niekoľkých vnútroštátnych textoch, za prijateľný.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúci sa menšej zmeny znenia v časti 4.9 z CSP a jej implementovania ako harmonizovaného textu v členských štátoch EÚ. Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby pridal informáciu, kedy sa má vykonať výplach žalúdka.

Časť 5.1 - Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby skrátil text týkajúci sa farmakodynamických vlastností, keďže zahŕňa časti s obmedzeným klinickým významom alebo nie je podporený klinickými dôkazmi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s odstránením týchto častí podľa návrhu výboru CHMP.

Časť 5.2 - Farmakokinetické vlastnosti

Znenie časti 5.2 bolo v jednotlivých členských štátoch odlišné. V niektorých členských štátoch nebol uvedený text týkajúci sa absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie. Výbor CHMP súhlasil s názorom držiteľa povolenia na uvedenie na trh ohľadom prijatia textu z CDS (*Company Data Sheet*) s určitými úpravami, keďže zahŕňa farmakokinetické vlastnosti felodipínu.

Časť 5.3 - Predklinické údaje o bezpečnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol použiť časť 5.3 z CDS v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku na úrovni EÚ pre felodipín, v časti o predklinických údajoch, keďže tento text je založený na aktuálnej neklinickej terminológii. Výbor CHMP požadoval niektoré ďalšie znenia. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol informáciu ohľadom predklinických údajov a pridal ďalší text, ktorý uvádza, že sa nemôže s istotou tvrdiť, že farmakologické účinky nie sú dôležité pre ľudí.

Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Na základe posúdenia návrhu a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh a na základe diskusií v rámci výboru výbor CHMP nakoniec prijal harmonizované súbory dokumentov týkajúcich sa informácií o lieku pre liek Plendil a súvisiace názvy.

Keďže

- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, boli posúdené na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III pre liek Plendil a súvisiace názvy (pozri prílohu I).