

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Plendil och associerade namn (se bilaga I)

Felodipin är en kalciumkanalblockerare (kalciumantagonist) av dihydropyridintyp och är indicerat för kontroll av hypertoni och i många länder också för behandling av stabil angina pectoris (kärlkramp).

Plendil godkändes ursprungligen för försäljning i Danmark den 16 mars 1987 som en tablett med omedelbar frisättning. Denna beredning var tillgänglig fram till 1994, men lanserades bara i Australien. Idag är Plendil tillgängligt i hela världen för oral administrering som depottablett (utom i Japan där en annan tablett med omedelbar frisättning marknadsförs). I Europa godkändes depottabletten första gången i december 1987 och lanserades första gången i Danmark 1988. Depottabletten finns i tre tablettstyrkor, 2,5 mg, 5 mg och 10 mg.

Plendil har godkänts genom nationella förfaranden i följande länder i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES): Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Frankrike, Grekland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike.

Tre europeiska förfaranden har avslutats som ledde till avtalade ordalydelser i produktresuméerna till Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 artikel 45 pediatrik arbetsfördelning, slutförd den 15 oktober 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, säkerhetsuppdateringsrapport (den 1 januari 2007 till 31 december 2009), slutförd den 20 oktober 2011 med avtalad central säkerhetsprofil (CSP, Core Safety Profile).
- SK/H/PSUR/0006/002, säkerhetsuppdateringsrapport (den 1 januari 2007 till 31 december 2012), slutförd den 4 december 2013 och där inga ändringar i produktinformationen föreslogs.

Till följd av medlemsstaternas skilda nationella beslut om godkännandet av Plendil och associerade namn togs dessa produkter upp i listan över produkter vars produktresuméer skulle harmoniseras, vilket begärdes av samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)). Europeiska kommissionen underrättade sekretariatet till Europeiska läkemedelsmyndigheten/ kommittén för humanläkemedel (CHMP/EMA) om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnader mellan den nationellt godkända produktinformationen för dessa produkter så att de harmoniseras inom hela EU. Ett möte före hänskjutningen mellan EMA och innehavaren av godkännande för försäljning hölls den 14 oktober 2013. CHMP skickade en frågelista till innehavaren av godkännande för försäljning, med hänvisning till de avsnitt i produktresumén där skillnader förekom.

Här nedan sammanfattas de huvudsakliga ämnen som diskuterades för harmoniseringen av produktresuméns olika avsnitt.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Plendil är indicerat för

- hypertoni,
- stabil angina pectoris.

Ordalydelsen för hypertoni skilde sig åt i alla medlemsstater i EU. CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att använda ordalydelsen "Hypertoni" för denna indikation.

För indikationen "stabil angina pectoris" fanns det flera skillnader. De olika medlemsstaterna använde "stabil angina pectoris och vasospastisk angina (variant av Prinzmetals angina)", "Profylax av angina pectoris (stabila och vasospastiska former)", "Angina pectoris" och "Stabil ansträngningsangina pectoris; Plendil kan ges som monoterapi eller kan kombineras med en betablockerare. Plendil kan även användas vid behandling av vasospastisk (Prinzmetals) angina". Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att indikationen vasospastisk angina inte skulle ingå i den harmoniserade produktresumén. CHMP bad innehavaren av godkännande för försäljning att mer ingående diskutera alla tillgängliga data om felodipin och dihydropyridin-kalciumkanalblockerare till stöd för indikationen vasospastisk angina, eftersom kalciumkanalblockerare numera har en framträdande roll vid denna indikation. Resultaten av de utförda studierna om felodipin vid vasospastisk angina visar en effekt på tillståndet, eftersom anginasymtomen förbättrades och övergående ST-höjningar vid hyperventilering eller systemisk ergonovin-provokation minskade eller försvann. Utöver dessa prövningar har emellertid ingen betydande publikation påträffats, vilket begränsar det samlade rapporterade materialet om felodipins användning vid vasospastisk angina till omkring 30 patienter. Den totala publicerade erfarenheten av felodipin vid vasospastisk angina pectoris och den samlade säkerhetsinformationen är alltför begränsad för att en robust nytta-riskkvot ska kunna fastställas. Uppgifterna om effekt och säkerhet av just felodipin vid denna indikation är mycket sparsamma och innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade inte möjligheten att extrapolera resultaten från andra dihydropyridiner vid denna indikation. CHMP instämmer därför med innehavaren av godkännande för försäljning om att en indikation för vasospastisk angina pectoris inte kan motiveras, även om indikationen vasospastisk angina är ett tillstånd där de aktuella kliniska riktlinjerna från European Society of Cardiology rekommenderar kalciumkanalblockerare såsom felodipin som första linjens behandling.

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringsätt

Avsnitt 4.2 skilde sig åt mellan medlemsstaterna. Skillnaderna rörde olikheter i indikationen, rekommendationen om högsta dagliga dos och nedtitrering. Det fanns även avvikelser inom rekommendationer för särskilda populationsgrupper, dvs. äldre och pediatrika patienter, nedsatt njur- och leverfunktion, administrering med/utan mat.

CHMP godkänner förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att anta CPS-texten som den harmoniserade texten, samt att text tas bort som inte finns i detta dokument.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Skillnader påträffades i avsnitt 4.3 i produktresumén.

CHMP bad innehavaren av godkännande för försäljning att kommentera följande kontraindikationer: stroke under de senaste sex månaderna, Hypertrofisk kardiomyopati, Atrioventrikulärt block grad 2 och 3, Allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min, kreatinin > 1,8 mg/dl), Allvarligt nedsatt leverfunktion/levercirros, Ammande kvinnor/diande spädbarn och behandling med kalciumkanalblockerare.

CHMP godtog förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att anta kontraindikationerna: graviditet; Överkänslighet mot felodipin eller "mot något hjälpämne i avsnitt 6.1"; dekompenenserad hjärtinsufficiens, istället för icke kompenenserad hjärtinsufficiens som tidigare; akut hjärtinfarkt; instabil angina pectoris; hemodynamiskt betydande kardiellt klaffhinder och dynamiskt kardiellt utflödes hinder som den harmoniserade texten.

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

Skillnader påträffades i avsnitt 4.4 i produktresumén. Vissa medlemsstater saknade text från den centrala säkerhetsprofilen och vissa medlemsstater hade en annan text.

Med tanke på att tandköttsförstoring är en känd biverkning till behandlingen med felodipin och att den kan förebyggas genom god munhygien godkände CHMP förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att ta med varningen "lindrig tandköttsförstoring har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/periodontit" i avsnitt 4.4 i den harmoniserade EU-produktresumén till Plendil.

Användning i kombination med potenta CYP3A4-hämmare och -inducerare tas bättre upp i avsnitt 4.5 och 5.2 i förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om en harmoniserad EU-produktresumé till Plendil. CHMP anser därför att följande text måste tas med i avsnitt 4.4, inräknat en hänvisning till avsnitt 4.5:

"Samtidig administrering av läkemedel som kraftigt inducerar eller hämmar CYP3 A4-enzymen leder till en omfattande sänkning respektive höjning av nivåerna av felodipin i plasma. Därför bör sådana kombinationer undvikas (se avsnitt 4.5)."

Utöver att varningen "Effekten och säkerheten av felodipin vid hypertoniska akutfall har inte studerats" också skulle ingå till följd av de saknade bevisen för felodipin vid hypertoniska akutfall och ansågs överensstämma med produktinformationen till amlodipin, anser rapportörerna att varningen som föreslås i LoOI behöver tas med.

Slutligen begärde CHMP att innehavaren av godkännande för försäljning skulle lägga till en varning om ricinolja. Informationen om ricinolja ges under avsnitt 2 och avsnitt 6 i den föreslagna harmoniserade texten till produktresumén och innehavaren av godkännande för försäljning anser att ricinolja är ett hjälpämne i Plendil-tabletter i en mängd som är för liten för att ha någon effekt, utom möjligen för överkänslighet, och överkänslighet mot någon komponent i produkten är en kontraindikation. Detta godtog av innehavaren av godkännande för försäljning som lade till kommentaren "Plendil innehåller ricinolja, vilket kan orsaka magbesvär och diarré".

Avsnitt 4.5 – Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

För avsnitt 4.5 önskade innehavaren av godkännande för försäljning använda texten från den centrala säkerhetsprofilen, med ett tillägg och en borttagning i enlighet med det centrala databladet. Ordalydelsen skilde sig åt för detta avsnitt i EU:s produktresuméer. CHMP bad innehavaren av godkännande för försäljning att lägga till yttranden om interaktioner som leder till en högre koncentration av felodipin i plasma och interaktioner som leder till en lägre koncentration av felodipin i plasma. Dessa ändringar avtalades i enlighet därmed.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Ordalydelsen i avsnitt 4.6 skilde sig åt.

Innehavaren av godkännande för försäljning försåg CHMP med motiveringen till varför "Reproduktionstoxikologiska studier har påvisat fostertoxicitetseffekter" inte bör finnas i den harmoniserade EU-produktresumén till Plendil. Fynden i reproduktionsstudierna framlägger inte bevis för direkt fostertoxicitet. Innehavaren av godkännande för försäljning finner att fynden av fosterutvecklingen hos kaniner, och följderna av den förlängda nedkomsten hos råttor, är en följd av felodipins farmakologiska verkan. Innehavaren av godkännande för försäljning godtog att ta med följande: "*I icke-kliniska reproduktionstoxikologiska studier förekom fosterutvecklingseffekter som anses vara en följd av felodipins farmakologiska verkan.*"

Graviditet

Vad gäller meningen "*Graviditet måste uteslutas innan behandling med felodipin inleds/ lämpliga preventivåtgärder måste vidtas för att förhindra graviditet*" har säkerhetsövervakningen för Plendil som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning inte fastställt några för stora eller ökande biverkningar relaterade till fertilitet eller graviditet. Under de inledande graviditetsveckorna får dessutom embryot näring genom gulesäcken, och exponeras därför inte för det felodipin som

den blivande modern tar. Graviditeten erkänns subjektivt vanligtvis vid slutet av denna period. Det förväntas att patienten har informerats om att söka läkarhjälp i denna situation och att alla aspekter av behandlingar övervägs, inräknat åtgärder som ska vidtas för att avbryta behandlingen med felodipin. CHMP godkände inställningen av innehavaren av godkännande för försäljning att inte ta med *”Graviditet måste uteslutas innan behandling med felodipin inleds/ lämpliga preventivåtgärder måste vidtas för att förhindra graviditet”* i avsnitt 4.6 i den harmoniserade EU-produktresumén till Plendil.

Den slutgiltiga avtalade ordalydelsen lyder som följer: *”Felodipin ska inte ges under graviditeten. I icke-kliniska reproduktionstoxikologiska studier förekom fosterutvecklingseffekter som anses vara en följd av felodipins farmakologiska verkan.”*

Amning

Det ursprungliga förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning för den EU-harmoniserade ordalydelsen om Amning lød *”Felodipin kan spåras i bröstmjolk. Men när det tas av den ammande modern i terapeutiska doser påverkar det troligen inte spädbarnet”*. CHMP bad innehavaren av godkännande för försäljning att lämna in ytterligare stöd för denna mening eller, om data saknas, tillägga att amning under behandling med felodipin inte rekommenderas på grund av avsaknad av data. Innehavaren av godkännande för försäljning omformulerade texten i enlighet med CHMP:s begäran till *”Felodipin har spårats i bröstmjolk, och på grund av otillräckliga data om potentiella effekter på spädbarnet rekommenderas inte behandlingen under amning”*.

Fertilitet

Följande ordalydelse avtalades:

Det finns inga data angående effekterna av felodipin på patienters fertilitet. I en icke-klinisk reproduktionsstudie på råttor (se avsnitt 5.3) sågs effekter på fosterutvecklingen men ingen effekt på fertiliteten vid doser nära intill de terapeutiska.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CHMP föreslog en alternativ text i linje med den harmoniserade produktresumén till amlodipin för detta avsnitt: *”Felodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionsförmågan kan vara nedsatt hos patienter som tar felodipin och som lider av huvudvärk, illamående, yrsel eller utmattning. Försiktighet rekommenderas särskilt i början av behandlingen.”*

Innehavaren av godkännande för försäljning accepterade denna föreslagna ordalydelse.

Avsnitt 4.8 - Biverkningar

Ordalydelsen i avsnitt 4.8 skilde sig åt. Förslaget om den harmoniserade EU-produktresumén bygger på CPS-texten från 2011 och det centrala databladet från oktober 2012. Ändringar avser borttagning av onödig och inaktuell ordalydelse, tabellformat och tillägg av Hypotoni som biverkning.

Innehavaren av godkännande för försäljning motiverade borttagningen av biverkningar med hjälp av de empiriska bayesianska datautvinningsteknikerna för att beräkna oproportionalitetspoäng från den globala säkerhetsdatabasen till innehavaren av godkännande för försäljning. Denna metod skapar det empiriska bayesianska geometriska medeltalet (EBGM) med ett 90-procentigt konfidensintervall (EB05 till EB95). Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg ett EB05 >1,8 som en möjlig signal, dvs. händelsen rapporteras oproportionerligt ofta i samband med detta läkemedel. Databasen till FDA:s (Food and Drug Administration) rapporteringssystem för oönskade händelser (AERS) och WHO:s Vigibase-databas genomsköts också. I allmänhet ansågs yttrandena om skäl till att inte inkludera oönskade händelser som ingår i en eller flera nationella texter godtagbara av CHMP.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om en mindre omformulering av avsnitt 4.9 i den centrala säkerhetsprofilen och att acceptera den som harmoniserad text inom EU:s medlemsstater. CHMP begärde att innehavaren av godkännandet för försäljning lägger till information om när en ventrikelsköljning bör utföras.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

CHMP bad innehavaren av godkännande för försäljning att korta ner texten om farmakodynamiska egenskaper eftersom delar av begränsad klinisk relevans eller som inte anses berättigade genom kliniska bevis ingick i denna. Innehavaren av godkännande för försäljning godtog att delarna som CHMP påpekat togs bort.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Ordalydelsen i avsnitt 5.2 skilde sig åt mellan medlemsstaterna. Vissa medlemsstater saknade text som tog upp absorption, distribution, metabolism och elimination. CHMP godkände åsikten från innehavaren av godkännande för försäljning om att anta texten från det centrala databladet med vissa ändringar, eftersom den täcker felodipins farmakokinetiska egenskaper.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att avsnitt 5.3 i det centrala databladet används för det prekliniska avsnittet i den harmoniserade texten till produktresumén till felodipin, eftersom texten bygger på aktuell icke-klinisk nomenklatur. CHMP begärde vissa kompletterande ordalydelser. Innehavaren av godkännande för försäljning tog med informationen om prekliniska data, och efterföljande text lades till för att ange att det inte med säkerhet kan hävdas att de farmakologiska effekterna inte är relevanta för människor.

Figur 1. Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Sammanfattningsvis och på grundval av bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och efter diskussionerna i kommittén antog CHMP harmoniserade uppsättningar av produktinformationens handlingar för Plendil och associerade namn.

Skälen är följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

CHMP rekommenderar därför ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Plendil och associerade namn (se bilaga I).