

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Plendil ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Felodipiin on dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaator (kaltsiumiantagonist) ning on näidustatud hüpertensiooni ja paljudes riikides ka stabiilse stenokardia raviks.

Plendilile anti algselt müügiluba toimeainet kiiresti vabastava tabletina 16. märtsil 1987 Taanis. See ravimpreparaat oli kättesaadav kuni 1994. aastani, kuigi seda turustati vaid Austraalias. Praegu on Plendil kogu maailmas kättesaadav suukaudseks manustamiseks toimeainet prolungeeritult vabastava tabletina (välja arvatud Jaapanis, kus turustatakse toimeainet kiiresti vabastavat teistsugust tabletti). Euroopas kiideti toimeainet prolungeeritult vabastav tablett esimest korda heaks 1987. aasta detsembris ja seda hakati kõigepealt turustama 1988. aastal Taanis. Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett on saadaval toimeaine kolme sisaldusega: 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg.

Plendil on riiklike menetlustega heaks kiidetud järgmistes Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) riikides: Austria, Belgia, Bulgaaria, Eesti, Hispaania, Horvaatia, Iirimaa, Island, Itaalia, Kreeka, Küpros, Leedu, Luksemburg, Läti, Madalmaad, Malta, Norra, Poola, Portugal, Prantsusmaa, Rootsi, Rumeenia, Saksamaa, Slovakkia, Soome, Taani, Tšehhi Vabariik, Ungari ja Ühendkuningriik.

Läbi on viidud kolm Euroopa menetlust, mille tulemusena lepidi kokku Plendili ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastuses:

- UK/W/002/pdWS/001, pediaatrilise tööjaotuse artikkel 45, lõpetatud 15. oktoobril 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, perioodiline ohutusaruanne (1. jaanuarist 2007 kuni 31. detsembrini 2009), lõpetatud 20. oktoobril 2011 koos heakskiidetud üldise ohutusprofiiliga.
- SK/H/PSUR/0006/002, perioodiline ohutusaruanne (1. jaanuarist 2010 kuni 31. detsembrini 2012), lõpetatud 4. detsembril 2013, ravimiteabe muutmiseks ettepanekuid ei tehtud.

Kuna liikmesriikides on Plendili ja sarnaste nimetuste müügiloa kohta vastu võetud otsused ühtlustamata, lisati need ravimid ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite nimekirja, mida nõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm. Euroopa Komisjon teavitas Euroopa Ravimiameti / inimravimite komitee sekretariaati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohasest ametlikust esildisest, et lahendada lahknevused eespool nimetatud ravimite liikmesriikides heakskiidetud ravimiteabe vahel ja ühtlustada nende ravimiteave Euroopa Liidus. Esildise tegemisele eelnenud Euroopa Ravimiameti ja müügiloa hoidja kohtumine toimus 14. oktoobril 2013. Inimravimite komitee esitas müügiloa hoidjale mitu küsimust ja tõi esile ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud, kus leidus erinevusi.

Allpool on esitatud peamised punktid, mida arutati ravimi omaduste kokkuvõtte lõikude ühtlustamisel.

Lõik 4.1 – Näidustused

Plendili näidustused on järgmised:

- hüpertensioon;
- stabiilne stenokardia.

Hüpertensiooni puhul erines sõnastus kõigis ELi liikmesriikides. Inimravimite komitee kiitis heaks müügiloa hoidja ettepaneku sõnastada see näidustus kui „hüpertensioon”.

Näidustuse „stabiilne stenokardia” sõnastuses oli mitmeid erinevusi. Eri liikmesriikides olid näidustusteks „stabiilne stenokardia ja vasospastiline stenokardia (Prinzmetali stenokardia

variant)", „stenokardia profülaktika (stabiilne ja vasospastiline vorm)", „stenokardia" ja „pingutusest tingitud stabiilne stenokardia; Plendilit võib manustada monoteraapiana või kombinatsioonis beetablokaatoriga. Plendilit võib kasutada ka vasospastilise (Prinzmetali) stenokardia ravis". Müügiloo hoidja tegi ettepaneku jätta ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse lisamata näidustus „vasospastiline stenokardia". Inimravimite komitee palus müügiloo hoidjal vasospastilise stenokardia näidustuse toetamiseks arutada läbi kõik felodipiini ja dihüdropüridiinrea kaltsiumikanali blokaatorite kohta kättesaadavad andmed, sest praegu on kaltsiumikanali blokaatorid selle näidustuse suhtes olulisel kohal. Felodipiini kasutamise kohta vasospastilise stenokardia ravis läbi viidud uuringute tulemused näitavad toimet seisundile, sest stenokardia sümptomite puhul on märgata paranemist ja ST-segmendi mööduvad elevatsioonid hüperventilatsiooni või süsteemse ergonoviini provokatsiooni korral vähenevad või kaovad. Peale viidatud uuringute ei leitud aga olulist kirjandust, mis piirab felodipiini kasutamise kohta vasospastilise stenokardia korral teatatud materjali koguhulga umbes 30 patsiendile. Felodipiini kasutamise kohta vasospastilise stenokardia ravis saadud kogemust käsitleva avaldatud kirjanduse koguhulk ja kogutud ohutusteave on liiga piiratud, et määratleda kindlalt kasulikkuse ja riski suhet. Andmeid konkreetsetelt felodipiini efektiivsuse ja ohutuse kohta kõnealuse näidustuse puhul on väga vähe ja müügiloo hoidja ei arutanud selle näidustuse korral teiste dihüdropüridiinidega saadud tulemusi. Kokkuvõttes nõustub inimravimite komitee müügiloo hoidjaga, et kuigi vasospastiline stenokardia on seisund, mille korral Euroopa kardioloogiaühingu praegu kehtivates kliinilistes suunistes soovitatakse esmavaliku ravimina kaltsiumikanali blokaatoreid, nagu felodipiin, ei ole vasospastilise stenokardia näidustus põhjendatud.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Lõik 4.2 erines liikmesriigiti. Lahknevused olid tingitud erinevustest näidustuses, maksimaalses soovitatavas ööpäevases annuses ja annuse vähendamises. Lahknevusi oli ka soovitustes patsientide erirühmadele, eelkõige eakatele ja lastele, seoses neeru- ja maksapuudulikkusega ning manustamisega koos toiduga või ilma.

Inimravimite komitee kiidab heaks müügiloo hoidja ettepaneku võtta vastu üldise ohutusprofiili tekst ühtlustatud tekstina, jättes välja teksti, mida ei ole viidatud dokumendis.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Erinevusi leiti ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.3.

Inimravimite komitee palus müügiloo hoidjal kommenteerida järgmisi vastunäidustusi: insult viimase 6 kuu jooksul, hüpertroofiline kardiomüopaatia, atrioventrikulaarne blokaad, tasemed 2 ja 3, raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min, kreatiniinisaldus > 1,8 mg/dl), raske maksakahjustus / maksatsirroos, rinnaga toitvad naised / rinnapiima saavad imikud ja ravi kaltsiumikanali blokaatoritega.

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja ettepanekuga võtta ühtlustatud tekstina vastu järgmised vastunäidustused: rasedus; ülitundlikkus felodipiini või „ükskõik millise lõigus 6.1 loetletud aine suhtes"; dekompenseeritud südamepuudulikkus varasema kompenseerimata südamepuudulikkuse asemel; äge müokardiinfarkt; ebastabiilne stenokardia; hemodünaamiliselt oluline südameklapi obstruktsioon ja südame väljavoolutrakti dünaamiline obstruktsioon.

Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erinevusi leiti ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4. Mõnel liikmesriigil oli üldisest ohutusprofiilist teksti puudu ja mõne liikmesriigi tekst oli erinev.

Arvestades, et igemete laienemine on ravi korral felodipiiniga tuntud kõrvaltoime ja see on välditav hea suuhügieeniga, kinnitas inimravimite komitee müügiloo hoidja ettepaneku lisada Plendili ELi

ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 hoiatus „väljendunud gingiviidi / parodontiidiga patsientidel on teatatud igemete kergest laienemisest.

Kasutamist koos tugevate inhibiitorite või CYP3A4 indutseerijatega käsitletakse asjakohasemalt müügiloa hoidja Plendili ELi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte ettepaneku lõikudes 4.5 ja 5.2. Seetõttu peab inimravimite komitee vajalikuks lisada lõiku 4.4 järgmine tekst, sealhulgas viide lõigule 4.5:

„Selliste ravimite samaaegne manustamine, mis tugevalt indutseerivad või inhibeerivad CYP3 A4 ensüüme, põhjustab vastavalt kas felodipiini sisalduse ulatusliku vähenemise või suurenemise vereplasmas. Seetõttu tuleb selliseid kombinatsioone vältida (vt lõik 4.5).”

Lisati ka hoiatus, et „felodipiini efektiivsust ja ohutust hüpertensiivsete hädaolukordade ravis ei ole uuritud”, arvestades, et puuduvad tõendid felodipiini kohta hüpertensiivsete hädaolukordade puhul, ja selleks, et oleks tagatud vastavus amlodipiini ravimiteabega, nägid raportöörid vajadust lisada hoiatus nii, nagu on välja pakutud aktuaalsete probleemide loetelus.

Lõpuks palus inimravimite komitee, et müügiloa hoidja lisaks hoiatuse kastoorõli kohta. Teave kastoorõli kohta on esitatud kavandatud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte teksti lõikudes 2 ja 6 ning müügiloa hoidja on seisukohal, et Plendili tablettides on kastoorõli abiainena toime avaldamiseks liiga väikeses koguses, välja arvatud võimalik ülitundlikkus ja ülitundlikkus mis tahes komponendi suhtes, mis on vastunäidustus. Müügiloa hoidja nõustus ja lisas teksti, et „Plendil sisaldab kastoorõli, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust”.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lõigu 4.5 kohta tegi müügiloa hoidja ettepaneku kasutada üldise ohutusprofiili teksti – ühe lisanduse ja ühe väljajätuga üldise teabekaardi (*Core Data Sheet*) kohta. Ravimi omaduste kokkuvõtete selle lõigu sõnastus erines kogu ELis. Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal lisada märkused seoses koostoimetega, mis põhjustavad felodipiinisalduse suurenemist vereplasmas, ja koostoimetega, mis põhjustavad felodipiinisalduse vähenemist vereplasmas. Need muudatused lepiti vastavalt kokku.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Lõigu 4.6 sõnastuses oli lahknevusi.

Müügiloa hoidja esitas inimravimite komiteele põhjenduse, miks ei peaks Plendili ELi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes olema lauset „Reproduktiivtoksilisuse uuringud on näidanud fetotoksilist toimet”. Reproduktiivtoksilisuse uuringute leiud ei tõesta otsest fetotoksilisust. Müügiloa hoidja leiab, et leiud loote arengu kohta küülikutel ja tagajärjed rottide pikaajalisele poegimisele on tingitud felodipiini farmakoloogilisest toimest. Müügiloa hoidja nõustus lisama lause „*Mittekliinilistes reproduktiivtoksilisuse uuringutes esines toime loote arengule, mille põhjuseks peetakse felodipiini farmakoloogilist mõju*”.

Rasedus

Seoses lausega „*Enne ravi alustamist felodipiiniga tuleb raseduse võimalus välistada / raseduse vältimiseks tuleb võtta sobivaid rasestumisvastaseid meetmeid*”, ei ole müügiloa hoidja Plendiliga seotud ohutusjärelvalve käigus tuvastatud viljakuse või rasedusega seotud kõrvaltoimete laienemist või suurenemist. Lisaks toidab esimestel rasedusnädalatel embrüot rebukott ja järelkult ei puutu embrüo kokku felodipiiniga, mida manustab tulevane ema. Raseduse subjektiivne äratundmine tekib tavaliselt selle perioodi lõpus. On tõenäoline, et patsienti on teavitatud, et ta pöörduks sellises olukorras arsti poole ja et kaalutakse ravi kõiki aspekte, sealhulgas meetmeid seoses felodipiiniga tehtava ravi katkestamiseks. Inimravimite komitee kinnitas müügiloa hoidja seisukoha jätta ELi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6 lisamata lause „*Enne ravi*

alustamist felodipiiniga tuleb rasedus välistada / raseduse vältimiseks tuleb võtta sobivaid rasedumisvastaseid meetmeid”.

Lõplik heakskiidetud tekst on järgmine: „Felodipiini ei tohi kasutada raseduse ajal. Mittekliinilistes reproduktiivtoksilisuse uuringutes esines toime loote arengule, mille põhjuseks peetakse felodipiini farmakoloogilist mõju”.

Imetamine

Müügiloa hoidja esialgne ettepanek ELi ühtlustatud sõnastuse kohta seoses imetamisega oli järgmine: „*Felodipiin eraldub rinnapiima. Kui imetav ema võtab ravimit ettenähtud raviannustes, ei mõjuta see tõenäoliselt imikut*”. Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal seda lauset veel põhjendada või juhul, kui andmed ei ole kättesaadavad, lisada, et ravi felodipiiniga ei ole rinnaga toitmise ajal andmete puudumise tõttu soovitatav. Müügiloa hoidja sõnastas teksti inimravimite komitee palve kohaselt ümber: „*Felodipiin eritub rinnapiima ja ebapiisavate andmete tõttu võimaliku toime kohta imikule ei ole ravi rinnaga toitmise ajal soovitatav*”.

Fertiilsus

Kiideti heaks järgmine sõnastus:

Andmed felodipiini toime kohta fertiilsusele puuduvad. Rottidega tehtud mittekliinilistes reproduktiivsuse uuringutes (vt lõik 5.3), esines raviannustele lähedaste annuste korral toime loote arengule, kuid puudus toime fertiilsusele.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Inimravimite komitee soovitas selles lõigus kasutada alternatiivset teksti kooskõlas amlodipiini ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttega: „*Felodipiinil võib olla kerge või mõõdukas toime autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Kui felodipiini manustavatel patsientidel on peavalu, iiveldus, pearinglus või väsimus, võib reaktsioonivõime olla häiritud. Ettevaatlik soovitatakse olla eriti ravi alguses*”.

Müügiloa hoidja nõustus eespool pakutud sõnastusega.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Lõigu 4.8 sõnastuses oli lahknevusi. ELi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte ettepanek põhineb 2011. aasta üldisel ohutusprofiilil ja 2012. aasta oktoobri üldisel teabekaardil. Muudatused on seotud tarbetu ja aegunud sõnastuse väljajätmise, tabeli vormi ja hüpotensiooni ravimi kõrvaltoimena lisamisega.

Müügiloa hoidja põhjendas ravimi kõrvaltoimete väljajätmist, kasutades üleilmse ohutusandmete baasi andmete abil ebaproportsionaalsuse skoori arvutamiseks empiirilist Bayesi andmekaeve meetodit. See meetod annab tulemuseks geomeetrilise keskmise (Empirical Bayesian Geometric Mean, EBGM) usaldusvahemikuga 90% (EB05–EB95). Müügiloa hoidja leidis, et EB05 > 1,8 on võimalik signaal, s.t sündmust kirjeldatakse ebaproportsionaalsena sageli seoses selle ravimiga. Uuring viidi läbi ka USA Toidu ja Ravimiameti (FDA) kõrvalnähtudest teatamise süsteemi (AERS) andmebaasis ja Maailma Terviseorganisatsiooni andmebaasis Vigibase. Kokkuvõttes peab inimravimite komitee põhjendusi, miks jätta kõrvalnähud ühte või mõnesse riiklikku teksti lisamata, vastuvõetavaks.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Inimravimite komitee kiitis heaks müügiloa hoidja ettepaneku muuta veidi üldise ohutusprofiili lõigu 4.9 sõnastust ja rakendada seda ühtlustatud tekstis kõigis ELi liikmesriikides. Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal lisada teave selle kohta, millal tuleks teha maoloputus.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal lühendada farmakodünaamilisi omadusi käsitlevat teksti, sest see sisaldas kliiniliselt väheolulisi osi või osi, mida ei peeta kliiniliste tõenditega põhjendatuks. Müügiloa hoidja nõustus välja jätma inimravimite komitee soovitatud osad.

Lõik 5.2 – Farmakokineetilised omadused

Lõigu 5.2 sõnastus erines liikmesriigiti. Mõnes liikmesriigis puudus imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist käsitlev tekst. Inimravimite komitee kinnitas müügiloa hoidja arvamuse üldise andmekaardi teksti vastuvõtmise kohta mõne muudatusega, sest see hõlmab felodipiini farmakokineetilisi omadusi.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku kasutada üldise andmekaardi lõiku 5.3 felodipiini ELi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte prekliinilisi andmeid käsitlevas lõigus, sest tekst põhineb kehtival mittekliinilisel nomenklatuuril. Inimravimite komitee palus sõnastust täiendada. Müügiloa hoidja lisas teabe prekliiniliste andmete kohta ja sellele järgnev tekst lisati, märkimaks, et ei saa kindlalt väita, et puudub oluline farmakoloogiline toime inimestele.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Kokkuvõttes, pärast müügiloa hoidja esitatud ettepanekute ja vastuste hindamist ning komitees toimunud arutlusi, võttis inimravimite komitee vastu ravimi Plendil ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteabe dokumendid.

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
- müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe hindamisel tugineti esitatud dokumentide ning inimravimite komitees toimunud teaduslikule arutelule.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta Plendili ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.