

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

A Plendil és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A felodipin egy dihidropiridin típusú kalcium-csatorna blokkoló (kalcium-antagonista), amely a hipertónia kontrollálására és számos országban a stabil angina pectoris kezelésére is javallt.

A Plendil, mint azonnali hatóanyag-leadású tabletta forgalomba hozatalát eredetileg 1987. március 16-án Dániában engedélyezték. Ez a készítmény 1994-ig volt elérhető, azonban csak Ausztráliában vezették be. Manapság a Plendil világszerte elérhető szájon át adható retard tablettaként (kivéve Japánt, ahol egy másik azonnali hatóanyag-leadású tabletta van forgalomban). Európában a retard tablettát először 1987 decemberében engedélyezték, és 1988-ban Dániában vezették be. A retard tabletta három hatáserősségben kapható: 2,5 mg, 5 mg és 10 mg.

A Plendil-t nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezték az Európai Gazdasági Térség (EGT) alábbi országaiban: Ausztria, Belgium, Bulgária, Horvátország, Ciprus, Cseh Köztársaság, Dánia, Észtország, Finnország, Franciaország, Németország, Görögország, Magyarország, Izland, Írország, Olaszország, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Málta, Hollandia, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Spanyolország, Svédország és az Egyesült Királyság.

Három európai eljárás lefolytatása vezetett a Plendil alkalmazási előírásának elfogadott szövegéhez:

- UK/W/002/pdWS/001 45. cikk szerinti gyermekgyógyászati munkamegosztás, véglegesítve 2009. október 15-én.
- SK/H/PSUR/0006/001, időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (2007. január 1-től 2009. december 31-ig), véglegesítve 2011. október 20-án a megegyezés szerinti biztonságossági alaprofíllal.
- SK/H/PSUR/0006/002, időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (2010. január 1-től 2012. december 31-ig), véglegesítve 2013. december 4-én, ahol nem javasoltak a terméktájékoztatót érintő módosításokat.

Mivel a tagállamok a Plendil és kapcsolódó nevek engedélyezését illetően eltérő nemzeti döntéseket hoztak, a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) kérésére ezek a termékek felkerültek az alkalmazási előírások harmonizálására szánt termékek listájára. Az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökség/emberi használatra szánt gyógyszerek bizottságának (EMA/CHMP) titkárságát egy a 2001/83/EC irányelv 30. cikke szerinti hivatalos beterjesztésről, amely a fent említett készítmények nemzeti szinteken engedélyezett terméktájékoztatóiban észlelhető eltérések feloldását, és ezzel azoknak az EU teljes területén belüli harmonizációját tűzte ki célul. Az Európai Gyógyszerügynökség és a forgalomba hozatali engedély jogosultja között egy beterjesztést megelőző találkozó zajlott 2013. október 14-én. A CHMP egy kérdéslistát intézett a forgalomba hozatali engedély jogosultjához, rámutatva a készítmények alkalmazási előírásainak azon pontjaira, ahol eltérések tapasztalhatóak.

A következőkben összegezzük az alkalmazási előírás különböző pontjainak harmonizációja céljából megvitatott főbb pontokat.

4.1 pont – Terápiás javallatok

A Plendil

- hipertónia és
- stabil angina pectoris

kezelésére javallt.

A hipertóniára vonatkozó szöveg eltérő volt az összes EU tagállamban. A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, hogy a „hipertónia” megfogalmazást használják erre a javallatra.

A „stabil angina pectorisz” javallat esetén számos eltérést észleltek. A különböző tagállamokban a következők szerepeltek: „stabil angina pectorisz és vazospasztikus angina (Prinzmetal variáns angina)”, „angina pectorisz (stabil és vazospasztikus formák) megelőzése”, „angina pectorisz” és „stabil, terhelésre jelentkező angina pectorisz; a Plendil adható monoterápiában vagy kombinálható béta-blokkolóval. A Plendil szintén használható vazospasztikus (Prinzmetal) angina kezelésére”. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, hogy a vazospasztikus angina javallata ne kerüljön be a harmonizált alkalmazási előírásba. A CHMP kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy bővebben vitassák meg az összes rendelkezésre álló adatot, amely alátámasztja a felodipin és a dihidropiridin típusú kalcium-csatorna blokkolók javallatát a vazospasztikus angina kezelésében, mivel jelenleg a kalcium-csatorna blokkolók előkelő helyen állnak ebben a javallatban. Az elvégzett vizsgálatok eredményei szerint vazospasztikus anginában alkalmazott felodipin hatással van az állapotra, mivel az anginás tünetek javulását, valamint a hiperventillációra vagy szisztémás ergonovin provokációra jelentkező, átmeneti ST-szakasz elevációk csökkenését vagy megszűnését észlelték. Az idézett vizsgálatokon kívül azonban nem találtak jelentősebb publikációt, így a vazospasztikus anginában alkalmazott felodipin kezelésre vonatkozó teljes közzétett anyag hozzávetőlegesen 30 páciensre korlátozódik. A vazospasztikus angina pectorisz felodipin kezelésével szerzett teljes publikált tapasztalat és az összegyűlt biztonságossági információk túl korlátozottak ahhoz, hogy erős haszon-kockázat profilt lehessen meghatározni. Specifikusan a felodipin ezen javallatban való használatára vonatkozó hatékonysági és biztonságossági adatok nagyon szegényesek, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem vitatta meg a más dihidropiridinekkel ezen javallatban szerzett eredmények extrapolálhatóságát. Következésképpen a CHMP egyetért a forgalomba hozatali engedély jogosultjával, hogy bár a vazospasztikus angina javallata egy olyan állapot, amelyben az Európai Kardiológiai Társaság jelenlegi klinikai irányelvei első vonalbeli kezelésként javasolják a kalcium-csatorna blokkolók, mint például a felodipin adását, a vazospasztikus angina pectoriszra vonatkozó javallat nem megalapozható.

4.2 pont – Adagolás és az alkalmazás módja

A 4.2 pontban eltérések voltak a tagállamok között. Az eltérések a javallat, valamint a maximális napi dózisra és leépítésre vonatkozó ajánlások különbségeiből adódtak. A speciális betegpopuláció csoportokra, nevezetesen idősekre és gyermekekre, vese- és májkárosodott páciensekre, illetve az étellel vagy anélkül való bevételre vonatkozó ajánlások tekintetében is voltak eltérések.

A CHMP elfogadja a forgalomba hozatali engedély jogosultja azon javaslatát, hogy harmonizált szöveggént a biztonságossági alapprofil szövegét vegyék át, és töröljék ki a fent nevezett dokumentumban nem megtalálható szövegrészeket.

4.3 pont – Ellenjavallatok

Eltéréseket találtak az alkalmazási előírások 4.3 pontjában.

A CHMP kérte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja véleményezze az alábbi ellenjavallatokat: *stroke* az elmúlt 6 hónapban, hipertrófiás kardiomiopátia, másod- és harmadfokú pitvar-kamrai blokk, súlyos vesekárosodás (GFR <30 ml/perc, kreatinin > 1,8 mg/dl), súlyos májkárosodás/májcirrózis, szoptató anyák/anyatejjel táplált csecsemők és kezelés kalciumcsatorna-blokkolókkal.

A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, hogy a harmonizált szöveg az alábbi ellenjavallatokat tartalmazza: terhesség; túlérzékenység a felodipinnel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szemben; dekompenzált szívelégtelenség a korábbi nem kompenzált szívelégtelenség helyett; akut miokardiális infarktus; instabil angina pectorisz; hemodinamikailag szignifikáns szívbillentyű obstrukció és dinamikus szív kiáramlási pálya obstrukció.

4.4 pont – Speciális figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Eltéréseket találtak az alkalmazási előírások 4.4 pontjában. Egyes tagállamokban hiányzott a biztonságossági alapprofilból átvett szöveg egy része, és egyes tagállamokban ettől eltérő szöveg szerepelt.

Tekintettel arra, hogy a gingivális megnagyobbodás a felodipin kezelés egyik ismert mellékhatása, és helyes szájhigiénével megelőzhető, a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, hogy a Plendil harmonizált uniós alkalmazási előírásának 4.4 pontjában tüntessék fel az alábbi figyelmeztetést: „enyhe gingivális megnagyobbodást jelentettek kifejezett gingivitiszben/periodontitiszben szenvedő pácienseknél”.

A CYP3A4 erős inhibitoraival vagy induktoraival kombinációban történő használatra vonatkozóan a Plendil-re vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, harmonizált uniós alkalmazási előírás 4.5 és 5.2 pontja tér ki részletesebben. A CHMP ezért szükségesnek tartja az alábbi szöveg 4.4 pontban való feltüntetését, beleértve egy, a 4.5 pontra vonatkozó utalást:

„A CYP3A4 enzimeket erősen indukáló vagy gátló gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás kifejezetten csökkenti vagy növeli a felodipin plazmaszintjét. Ezért az ilyen kombinációk alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).”

Ezen kívül az alábbi figyelmeztetést is fel kellett tüntetni: „A felodipin hatékonyságát és biztonságosságát nem vizsgálták hipertenzív sürgősségi állapotok kezelésében”, tekintettel arra, hogy a felodipin hipertenzív sürgősségi állapotokban való alkalmazására nincs megfelelő evidencia. Továbbá az amlodipin terméktájékoztatójával történő egyezés kialakítása céljából az előadók szükségesnek látják a figyelmeztetésnek a tisztázatlan kérdések listájában megfogalmazottak szerinti feltüntetését.

Végezetül a CHMP kérte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja tüntessen fel egy, a ricinusolajra vonatkozó figyelmeztetést. A ricinusolajra vonatkozó információt a javasolt harmonizált alkalmazási előírás szövegének 2. és 6. pontja tartalmazza, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának véleménye szerint a ricinusolaj, mint a Plendil tablettákban lévő segédanyag, túl kis mennyiségben van jelen ahhoz, hogy bármilyen hatást kifejthessen, kivéve az esetleges túlérzékenységet, és a termék bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység ellenjavallatnak minősül. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett ezzel és beillesztette „A Plendil ricinusolajat tartalmaz, amely gyomorirritációt és hasmenést okozhat” mondatot.

4.5 pont – Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A 4.5 pontra vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a biztonságossági alapprofilban szereplő szöveg használatát a törzsadatlap szerint egy elem hozzáadásával és egy elem törlésével. Az EU-ban az alkalmazási előírások e pontjának szövegezései között eltérések voltak. A CHMP kérte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja iktasson be megállapításokat a megnövekedett vagy csökkent felodipin plazmakoncentrációhoz vezető gyógyszerkölcsönhatásokkal kapcsolatban. Ezeket a változtatásokat ennek megfelelően elfogadták.

4.6 pont – Termékenység, terhesség és szoptatás

A 4.6 pont szövegezése eltérő volt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja megfelelően megalapozott indoklást nyújtott be a CHMP-hez, hogy a „Reproduktív toxicitási vizsgálatok magzati toxicitási hatásokat mutattak ki” mondat miért ne szerepeljen a Plendil harmonizált uniós alkalmazási előírásában. A reproduktív vizsgálatok eredményei nem találtak bizonyítékot a direkt magzati toxicitásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy véli, hogy a nyulaknál észlelt magzati fejlődésre vonatkozó eredmények és a patkányoknál észlelt elhúzódó vajúdas következményei a felodipin farmakológiai hatásának tudhatóak be. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett az alábbiak feltüntetésével: *„Nem klinikai reproduktív toxicitási vizsgálatokban megfigyeltek a magzati fejlődésre gyakorolt hatásokat, amelyeket a felodipin farmakológiai hatása következményének tartanak.”*

Terhesség

„A felodipinnel való kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni/megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a terhesség megelőzésére” mondatot illetően a Plendil-re vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztonságossági felülete nem állapított meg a termékenységgel vagy a terhességgel kapcsolatos, túlzott vagy növekvő mértékű káros hatásokat. Továbbá a terhesség első heteiben az embriót a szikhólyag táplálja, következésképpen nincs kitéve a leendő anya által szedett felodipinnek. A terhesség szubjektív felismerése általában ennek a periódusnak a végén történik. A beteget várhatóan előzőleg már tájékoztatták, hogy ilyen esetben forduljon orvoshoz, és hogy a kezelés minden aspektusát figyelembe veszik, beleértve a felodipin kezelés megszakítására vonatkozó szükséges teendőket. A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon álláspontját, hogy *„A felodipinnel való kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni/megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a terhesség megelőzésére”* mondat ne szerepeljen a Plendil harmonizált uniós alkalmazási előírásának 4.6 pontjában.

Az elfogadott, végleges megfogalmazás a következő: *„Ne alkalmazza a felodipint terhesség alatt. Nem klinikai reproduktív toxicitási vizsgálatokban megfigyeltek a magzati fejlődésre gyakorolt hatásokat, amelyeket a felodipin farmakológiai hatása következményének tartanak”.*

Szoptatás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a szoptatásra vonatkozó uniós harmonizált szövegezésre először az alábbiakat javasolta: *„A felodipin kimutatható az anyatejben. A szoptató anya által terápiás dózisban szedve azonban valószínűleg nem fejt ki hatást a csecsemőre”.* A CHMP kérte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja támassza alá ezt az állítást, illetve amennyiben nem állnak rendelkezésre adatok, egészítse ki azzal, hogy a felodipinnel történő kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott, tekintettel az adatok hiányára. A forgalomba hozatali engedély jogosultja átfogalmazta a szöveget a CHMP kérésének megfelelően: *„A felodipin kimutatható az anyatejben. Mivel nem áll rendelkezésre elégséges adat a csecsemőre gyakorolt esetleges hatására vonatkozóan, alkalmazása szoptatás alatt nem ajánlott”.*

Termékenység

Az alábbi szöveget fogadták el:

Nem áll rendelkezésre adat a felodipin által a páciensek termékenységére gyakorolt hatásról. Egy patkányokkal végzett nem klinikai reproduktív vizsgálatban (lásd 5.3 pont) leírtak a magzati fejlődésre gyakorolt hatást, de nem találtak a termékenységet befolyásoló hatást a terápiást megközelítő dózisok alkalmazása esetén.

4.7 pont –A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A CHMP az amlodipin harmonizált alkalmazási előírásával összhangban erre a pontra egy alternatív szöveget javasolt: „A felodipin kismértékben vagy mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. Amennyiben a felodipin kezelés alatt álló betegnek fejfájása, hányingere van, szédül vagy fáradékony, a reakcióképessége érintett lehet. Elővigyázatosság javasolt, különösen a kezelés megkezdésekor.”

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a fentiekben javasolt megfogalmazással.

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 4.8 pont szövegezésében eltérések voltak. A harmonizált uniós alkalmazási előírásra vonatkozó javaslat a 2011-ben készült biztonságossági alapprofilon és a 2012. októberi törzsadatlapra alapul. A módosítások a szükségtelen és elavult szövegrészek törlésére, a táblázatos formátumra és a hipotenzió gyógyszer-mellékhatásként való hozzáadására vonatkoznak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a gyógyszer-mellékhatások törlését a forgalomba hozatali engedély jogosultjának globális biztonságossági adatbázisából az empirikus Bayes-féle adatbányászati technikák alkalmazásával számított aránytalansági pontszámok alapján indokolta. Ez a módszer meghatározza az empirikus Bayes-féle geometriai átlagot (EBGM) 90%-os konfidencia intervallummal (EB05-től EB95-ig). A forgalomba hozatali engedély jogosultja az EB05 1,8 feletti értékeit egy lehetséges jelzésnek tekintette, azaz az adott esemény aránytalanul gyakran fordult elő az adott gyógyszer alkalmazásakor. Az amerikai élelmiszer- és gyógyszerellenőrző hatóság (FDA) nemkívánatos esemény jelentő rendszerének (AERS) adatbázisában és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) Vigibase adatbázisában is végeztek kutatásokat. Összességében a CHMP elfogadhatónak tartja a csak egy vagy néhány nemzeti leírásban szereplő nemkívánatos események mellőzését indokoló megállapítást.

4.9 pont – Túladagolás

A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, hogy a biztonságossági alapprofil 4.9 pontjának kismértékű átfogalmazásával és átemelésével hozzák létre az EU tagországokban használt harmonizált szöveget. A CHMP kérte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja arról is adjon tájékoztatást, hogy mikor indokolt a gyomormosás elvégzése.

5.1 pont – Farmakodinámiás tulajdonságok

A CHMP kérte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja rövidítse le a farmakodinámiás tulajdonságokra vonatkozó szövegrészt, mert az korlátozott klinikai jelentőségű, illetve klinikai bizonyítékokkal alátámasztottnak nem tekintett részeket tartalmazott. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a CHMP által javasolt szövegrészek eltávolításához.

5.2 pont – Farmakokinetikai tulajdonságok

Eltérések voltak az 5.2 pont szövegezésében a tagállamok között. Egyes tagállamok leírásaiból hiányzott a felszívódásra, eloszlásra, metabolizmusra és eliminációra vonatkozó szövegrész. A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, hogy vegyék át a törzsadatlap szövegét néhány módosítással, mivel ez lefedi a felodipin farmakokinetikai tulajdonságait.

5.3 pont – A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a törzsadatlap 5.3 pontjának átvételét a felodipin harmonizált uniós alkalmazási előírásának preklinikai pontjához, mivel a szöveg a jelenleg

használatos nem klinikai nomenklatúráján alapul. A CHMP egyes szöveg-kiegészítéseket kért. A forgalomba hozatali engedély jogosultja feltüntette a preklinikai adatokra vonatkozó információkat, és hozzáadott egy megállapítást, miszerint nem állítható bizonyossággal, hogy a farmakológiai hatásoknak nincs jelentőségük emberekre vonatkozóan.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Végezetül a forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatainak és válaszainak elbírálása alapján, valamint a bizottsági megbeszéléseket követően a CHMP elfogadta a Plendil és kapcsolódó nevek harmonizált terméktájékoztató dokumentumainak csoportját.

Mivel

- a beterjesztés az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a terméktájékoztató harmonizációjára vonatkozott,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és terméktájékoztató elbírálása a benyújtott dokumentáció és a bizottságban folytatott tudományos vita alapján történt,

a CHMP javasolta a Plendil és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosítását, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a terméktájékoztató a III. mellékletben kerül közzétételre.