

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

***Plendil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums** (skatīt I pielikumu)

Felodipīns ir dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokators (kalcija antagonists), un tas ir indicēts hipertensijas kontrolei un daudzās valstīs arī stabilas stenokardijas ārstēšanai.

Plendil pirmo reizi reģistrēja Dānijā 1987. gada 16. martā tūlītējas darbības tablešu veidā. Šī zāļu forma bija pieejama līdz 1994. gadam, lai gan tirgū tā bija laista tikai Austrālijā. Šodien *Plendil* ir pieejams visā pasaulē iekšķīgi lietojamu ilgstošas darbības tablešu veidā (izņemot Japānu, kur tirgū tiek piedāvātas citas tūlītējas darbības tabletes). Eiropā ilgstošas darbības tabletes pirmo reizi reģistrēja 1987. gada decembrī un tirgū tās pirmo reizi laida Dānijā 1988. gadā. Ilgstošas darbības tabletes ir pieejamas trīs dažādos stiprumos – 2,5 mg, 5 mg un 10 mg.

Nacionālo procedūru veidā *Plendil* ir reģistrēts šādās Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) valstīs: Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Horvātijā, Kiprā, Čehijas Republikā, Dānijā, Igaunijā, Somijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Islandē, Īrijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Maltā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Spānijā, Zviedrijā un Apvienotajā Karalistē.

Veiktas trīs Eiropas procedūras, lai saskaņotu *Plendil* zāļu aprakstu tekstu:

- UK/W/002/pdWS/001 45. pants, pediatrikā darba dalīšanas procedūra, pabeigta 2009. gada 15. oktobrī;
- SK/H/PSUR/0006/001, *PSUR* (no 2007. gada 1. janvāra līdz 2009. gada 31. decembrim), pabeigta 2011. gada 20. oktobrī, apstiprinot pamata drošuma profilu;
- SK/H/PSUR/0006/002, *PSUR* (no 2010. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim), pabeigta 2013. gada 4. decembrī, un tajā netika ierosinātas izmaiņas zāļu informācijā.

Tā kā dalībvalstīs nacionālā līmenī pieņemti atšķirīgi lēmumi par *Plendil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrāciju, šīs zāles tika iekļautas to zāļu sarakstā, kurām Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) pieprasījusi vienādot zāļu aprakstus. Eiropas Komisija informēja Eiropas Zāļu aģentūras / Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*EMA/CHMP*) sekretariātu par oficiālu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības starp nacionāli reģistrēto zāļu informāciju iepriekš minētajām zālēm un tādējādi vienādotu to visā Eiropas Savienībā. *EMA* un reģistrācijas apliecības īpašnieka tikšanās pirms pārskatīšanas notika 2013. gada 14. oktobrī. *CHMP* nosūtīja jautājumu sarakstu reģistrācijas apliecības īpašniekam, norādot uz zāļu aprakstu apakšpunktiem, kuros atrodamas atšķirības.

Turpmāk apkopoti galvenie punkti, kas apspriesti saistībā ar dažādu zāļu apraksta apakšpunktu vienādošanu.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Plendil ir indicēts šādos gadījumos:

- hipertensija;
- stabila stenokardija.

Teksts par hipertensiju visās Eiropas Savienības dalībvalstīs bija atšķirīgs. CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu šo indikāciju formulēt kā "hipertensija".

Stabilas stenokardijas indikācijai bija vairākas atšķirības. Dažādās dalībvalstīs bija izmantoti šādi formulējumi: "stabila stenokardija un vazospastiska stenokardija (Princmetala stenokardijas paveids)", "stenokardijas (stabila un vazospastisko formu) profilakse", "stenokardija" un "stabila slodzes stenokardija; *Plendil* var lietot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar beta blokatoru. *Plendil* var lietot arī vazospastiskas (Princmetala) stenokardijas ārstēšanai". Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja neiekļaut vazospastiskas stenokardijas indikāciju vienādotajā zāļu aprakstā. CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam turpināt apspriest visus par felodipīnu un dihidropiridīna kalcija kanālu blokatoriem pieejamos datus, lai atbalstītu vazospastiskas stenokardijas indikāciju, jo pašlaik kalcija kanālu blokatori šīs indikācijas gadījumā ir vadošā pozīcijā. Pētījumu, kuros vērtēta felodipīna ietekme vazospastiskas stenokardijas gadījumā, rezultāti liecina par ietekmi uz šo slimību, jo mazinās stenokardijas simptomi un mazinās vai izzūd īslaicīgie ST segmenta pacēlumi hiperventilācijas vai sistēmiskas provokācijas ar ergonovīnu gadījumā. Tomēr papildus minētajiem pētījumiem būtiskas publikācijas nav atrastas, kā rezultātā par felodipīna lietošanu vazospastiskas stenokardijas gadījumā ziņots kopumā aptuveni 30 pacientiem. Kopējā publicētā pieredze par felodipīna lietošanu vazospastiskas stenokardijas gadījumā un uzkrātā drošuma informācija ir pārāk ierobežota, lai definētu robustu ieguvumu un riska attiecību. Datu par tieši felodipīna iedarbīgumu un drošumu šīs indikācijas gadījumā ir ļoti maz, un reģistrācijas apliecības īpašnieks neapsprieda rezultātu, kas iegūti ar citiem dihidropiridīniem šīs indikācijas gadījumā, ekstrapolēšanu. Līdz ar to CHMP piekrīt reģistrācijas apliecības īpašniekam, ka, lai gan vazospastiskā stenokardija ir slimība, kuras gadījumā spēkā esošajās Eiropas Kardiologu biedrības klīniskajās vadlīnijās par pirmās izvēles terapiju ieteikts lietot kalcija kanālu blokatorus, piemēram, felodipīnu, vazospastiskās stenokardijas indikāciju nav iespējams pamatot.

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

4.2. apakšpunkts dalībvalstīs bija atšķirīgs. Atšķirās indikācija, ieteikums par maksimālo dienas devu un devas samazināšanu. Atšķirās arī ieteikumi īpašām pacientu grupām, proti, gados vecākiem cilvēkiem un bērniem, pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem un par lietošanu kopā ar uzturu/bez tā.

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu, par vienādotu tekstu apstiprinot pamata drošuma profila tekstu un dzēšot tekstu, kas nav iekļauts minētajā dokumentā.

4.3. apakšpunkts — Kontrindikācijas

Atšķirības konstatēja zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam komentēt šādas kontrindikācijas: insults pēdējo sešu mēnešu laikā, hipertrofiska kardiomiopātija, 2. un 3. pakāpes atrioventrikulāra blokāde, smagi nieru darbības traucējumi (GFA < 30 ml/min, kreatinīns > 1,8 mg/dl), smagi

aknu darbības traucējumi/aknu ciroze, sievietes zīdīšanas periodā/ar krūti baroti zīdaiņi un ārstēšana ar kalcija kanālu blokatoriem.

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu noteikt šādas vienādotas kontrindikācijas: grūtniecība; paaugstināta jutība pret felodipīnu vai kādu no 6.1. apakšpunktā minētajām palīgvielām; dekompensēta sirds mazspēja iepriekš minētās nekompensētās sirds mazspējas vietā; akūts miokarda infarkts; nestabila stenokardija; hemodinamiski nozīmīga sirds vārstuļu obstrukcija un dinamiska sirds izplūdes daļas obstrukcija.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Atšķirības konstatēja zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā. Dažās dalībvalstīs nebija iekļauts pamata drošuma profila teksts, un dažās dalībvalstīs teksts bija atšķirīgs.

Ņemot vērā, ka smaganu palielināšanās ir zināma felodipīna terapijas nevēlama blakusparādība un to var novērst ar labu mutes dobuma higiēnu, CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu *Plendil* vienādotā Eiropas Savienības zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā iekļaut brīdinājumu "pacientiem ar izteiktu gingivītu/periodontītu ziņots par nelielu smaganu palielināšanos".

Vairāk informācijas par lietošanu kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai induktoriem ir sniegts reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātā vienādotā *Plendil* Eiropas Savienības zāļu apraksta 4.5. un 5.2. apakšpunktā. Tādēļ CHMP uzskata, ka 4.4. apakšpunktā jāiekļauj šāds teksts ar atsauci uz 4.5. apakšpunktu:

"Lietojot vienlaikus ar zālēm, kas spēcīgi inducē vai inhibē CYP3 A4 enzīmus, attiecīgi būtiski pazeminājās vai paaugstinājās felodipīna līmenis plazmā. Tādēļ no šādu kombināciju lietošanas ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu)."

Lai gan ir iekļauts brīdinājums "Felodipīna iedarbīgums un drošums, ārstējot ar hipertensiju saistītas neatliekamas situācijas, nav pētīts", ņemot vērā, ka nav pierādījumu par felodipīna lietošanu ar hipertensiju saistītās neatliekamās situācijās, un lai teksts būtu saskaņots ar amlodipīna zāļu informāciju, referenti uzskata, ka jāiekļauj *LoOI* ierosinātais brīdinājums.

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam pievienot brīdinājumu par rīcinelļu. Informācija par rīcinelļu ir sniegta ierosinātā vienādotā zāļu apraksta teksta 2. un 6. apakšpunktā, un reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka palīgvielas rīcinelļas daudzums *Plendil* tabletēs ir pārāk mazs, lai radītu kādu ietekmi, izņemot paaugstinātas jutības iespējamību, un paaugstināta jutība pret kādu no zāļu sastāvdaļām ir kontrindikācija. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita un norādīja, ka "*Plendil* satur rīcinelļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju".

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja 4.5. apakšpunktā izmantot pamata drošuma profila tekstu, ieviešot vienu papildinājumu un veicot vienu dzēsumu saskaņā ar pamatdatu dokumentu. Šī apakšpunkta teksts Eiropas Savienības zāļu aprakstos bija atšķirīgs. CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam iekļaut tekstu par mijiedarbību, kuras rezultātā

paaugstinās felodipīna koncentrācija plazmā, un par mijiedarbību, kuras rezultātā pazeminās felodipīna koncentrācija plazmā. Šīs izmaiņas tika atbilstoši apstiprinātas.

4.6. apakšpunkts — Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

4.6. apakšpunkta formulējums bija atšķirīgs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza CHMP pamatojumu, kādēļ tekstu "Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ir pierādīta fetotoksiska ietekme" nevajadzētu iekļaut *Plendil* vienādotajā Eiropas Savienības zāļu aprakstā. Reproductīvo pētījumu atrades neliecina par tiešu fetotoksicitāti. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka atrades par trušu augļu attīstību un ilgstošu atnešanos žurkām ir saistītas ar felodipīna farmakoloģisko darbību. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita šādam formulējumam: "*Neklīniskos reproductīvās toksicitātes pētījumos konstatēja ietekmi uz augļa attīstību, ko uzskata par saistītu ar felodipīna farmakoloģisko darbību.*"

Grūtniecība

Attiecībā uz teikumu "*Pirms ārstēšanas ar felodipīnu uzsākšanas jāizslēdz grūtniecība/jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos*" reģistrācijas apliecības īpašnieka veiktajā *Plendil* drošuma uzraudzībā nekonstatēja, ka nelabvēlīgā ietekme uz auglību vai grūtniecību būtu pārmērīga vai pastiprinātos. Turklāt grūtniecības pirmajās nedēļās embrijs barības vielas saņem no dzeltenā ķermeņa un līdz ar to nav pakļauts mātes lietotā felodipīna ietekmei. Subjektīvi grūtniecība parasti tiek konstatēta šī perioda beigās. Paredzēts, ka paciente ir informēta par nepieciešamību meklēt medicīnisku palīdzību šādā situācijā un ka ir apsvērti visi terapijas aspekti, tai skaitā pasākumi, kas veicami saistībā ar felodipīna terapijas pārtraukšanu. CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka viedokli neiekļaut tekstu "*Pirms ārstēšanas ar felodipīnu uzsākšanas jāizslēdz grūtniecība/jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos*" vienādotā Eiropas Savienības *Plendil* zāļu apraksta 4.6. apakšpunktā.

Galīgais apstiprinātais formulējums ir šāds: "Felodipīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Neklīniskos reproductīvās toksicitātes pētījumos konstatēja ietekmi uz augļa attīstību, ko uzskata par saistītu ar felodipīna farmakoloģisko darbību.

Barošana ar krūti

Reģistrācijas apliecības īpašnieka sākotnējais ierosinājums Eiropas Savienības vienādotajam tekstam par barošanu ar krūti bija šāds: "*Felodipīns ir konstatēts mātes pienā. Tomēr, ja sieviete zīdīšanas periodā to lieto terapeitiskās devās, tam nav raksturīga ietekme uz zīdaiņi*". CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam detalizētāk pamatot šo teikumu vai tad, ja dati nav pieejami, pievienot informāciju, ka barošana ar krūti ārstēšanas laikā ar felodipīnu nav ieteicama datu trūkuma dēļ. Reģistrācijas apliecības īpašnieks pārfrāzēja tekstu atbilstoši CHMP lūgumam: "*Felodipīns ir konstatēts mātes pienā un, tā kā nav pietiekami daudz datu par iespējamo ietekmi uz zīdaiņi, ārstēšana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama*".

Fertilitāte

Vienošānās par formulējumu ir šāda:

datu par felodipīna ietekmi uz pacienta auglību nav. Neklīniskā reproduktīvā pētījumā ar žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu), lietojot terapeitiskām devām līdzīgas devas, konstatēja ietekmi uz augļa attīstību, bet ne ietekmi uz auglību.

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CHMP ierosināja alternatīvu tekstu atbilstoši šim apakšpunktam vienādotajā amlodipīna zāļu aprakstā: *"Felodipīns var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem, kuri lieto felodipīnu, ir galvassāpes, slikta dūša, reibonis vai nespēks, var būt traucēta spēja reaģēt. Ieteicams ievērot piesardzību, īpaši ārstēšanas sākumā."*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita iepriekš minētajam formulējumam.

4.8. apakšpunkts — Nevēlamās blakusparādības

Formulējums 4.8. apakšpunktā bija atšķirīgs. Ierosinājums vienādotajam Eiropas Savienības zāļu aprakstam ir balstīts uz 2011. gada pamata drošuma profila dokumentu un 2012. gada oktobra pamatdatu dokumentu. Izmaiņas ir saistītas ar nevajadzīgā un novecojušā teksta dzēšanu, tabulas formatēšanu un hipotensijas kā nevēlamas zāļu blakusparādības pievienošanu.

Nevēlamo zāļu blakusparādību dzēšanu reģistrācijas apliecības īpašnieks pamatoja, disproporcionalitātes rādītāju aprēķināšanai reģistrācijas apliecības īpašnieka globālajā drošuma datu bāzē izmantojot empīrisko Bayes datu iegūšanas metodi. Izmantojot šo metodi, iegūst empīrisko Bayes ģeometriski vidējo (EBGM) rādītāju ar 90 % ticamības intervālu (no EB05 līdz EB95). Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka EB05 > 1,8 ir iespējams signāls, t. i., par traucējumu saistībā ar konkrētām zālēm ir ziņots disproporcionāli bieži. Meklēšanu veica arī FDA Nevēlamo blakusparādību ziņošanas sistēmas (AERS) datu bāzē un PVO Vigibase datu bāzē. Kopumā pamatojumu, kāds sniegts vienā vai vairākos nacionālos tekstos minēto nevēlamo blakusparādību neiekļaušanai, CHMP uzskata par pieņemamu.

4.9. apakšpunkts — Pārdozēšana

CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu par nelielām pamata drošuma profila 4.9. apakšpunkta teksta izmaiņām un to ieviešanu vienādotā teksta veidā visās Eiropas Savienības dalībvalstīs. CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam pievienot informāciju par to, kad veicama kuņģa skalošana.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam saīsināt tekstu par farmakodinamiskām īpašībām, jo tajā bija iekļautas daļas ar ierobežotu klīnisko nozīmi vai ar klīniskiem pierādījumiem nepamatotas daļas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita dzēst CHMP ieteiktās daļas.

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

5.2. apakšpunkta formulējums dalībvalstīs bija atšķirīgs. Dažās dalībvalstīs nebija iekļauts teksts par uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu un elimināciju. *CHMP* akceptēja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu apstiprināt pamatdatu dokumenta tekstu, veicot dažas izmaiņas, jo tas attiecas uz felodipīna farmakokinētiskām īpašībām.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošumu

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja felodipīna vienādotā Eiropas Savienības zāļu apraksta preklīniskajai sadaļai izmantot pamatdatu dokumenta 5.3. apakšpunktu, jo šis teksts ir veidots atbilstoši spēkā esošajai neklīniskajai nomenklatūrai. *CHMP* lūdza iekļaut papildu tekstu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iekļāva informāciju par preklīniskiem datiem un papildu tekstu, norādot, ka nav iespējams droši apgalvot, ka farmakoloģiskā ietekme nav nozīmīga cilvēkiem.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma novērtējumu un atbildēm, un pēc apspriedēm Komitejā *CHMP* apstiprināja *Plendil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu informācijas vienādoto tekstu.

Tā kā:

- šis pārskatīšanas mērķis bija vienādot zāļu aprakstus, marķējuma tekstu un lietošanas instrukcijas,
- reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosināto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju vērtēja, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm Komitejā,

CHMP ieteica veikt izmaiņas *Plendil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecību nosacījumos, zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju iekļaujot III pielikumā.