

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Plendil u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Felodipin huwa imblokkatur tal-kanal tal-kalċju tat-tip dihydropyridine (antagonista tal-kalċju) u huwa indikat għall-kontroll ta' ipertensjoni u f'haġna pajjiżi anki għall-kura ta' angina pectoris stabbli.

Plendil kien oriġinarjament approvat għat-tqegħid fis-suq fid-Danimarka fis-16 ta' Marzu 1987, bħala pillola ta' rilaxx immedjat. Din il-formulazzjoni kienet disponibbli sal-1994, għalkemm tnediet biss fl-Awstralja. Illum, Plendil huwa disponibbli fid-dinja kollha biex jingħata mill-ħalq bħala pillola ta' rilaxx bil-mod (ħlief fil-Ġappun fejn pillola ta' rilaxx immedjat oħra qiegħda fis-suq). Fl-Ewropa, il-pillola ta' rilaxx bil-mod giet approvata għall-ewwel darba f'Diċembru 1987 u tnediet l-ewwel fid-Danimarka fl-1988. Il-pillola ta' rilaxx bil-mod tiġi fi tliet qawwiet tal-pillola 2.5 mg, 5 mg u 10 mg.

Plendil għe approvat permezz ta' proċeduri nazzjonali fil-pajjiżi li ġejjin fiż-Żona Ekonomika Ewropea (ŻEE): L-Awstrija, il-Belġju, il-Bulgarija, il-Kroazja, Ċipru, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, l-Estonja, il-Finlandja, Franza, il-Ġermanja, il-Greċja, l-Ungerija, l-Islanda, l-Irlanda, l-Italja, il-Latvja, il-Litwanja, il-Lussemburgu, Malta, il-Pajjiżi l-Baxxi, in-Norveġja, il-Polonja, il-Portugall, ir-Rumanija, is-Slovakkja, Spanja, l-Isvezja u r-Renju Unit.

Tlestew tliet proċeduri Ewropej li wasslu għall-formulazzjoni maqbula fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPCs) ta' Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 Article 45 Paediatric Workshare, iffinalizzata fil-15 ta' Ottubru 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, PSUR (1 ta' Jannar 2007 sal-31 ta' Diċembru 2009), iffinalizzata fl-20 ta' Ottubru 2011 bi Profil tas-Sigurtà Ewlieni (CSP) maqbul.
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (1 ta' Jannar 2010 sal-31 ta' Diċembru 2012), iffinalizzata fl-4 ta' Diċembru 2013 u fejn ma giet proposta ebda bidla fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott.

Minħabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-Istati Membri (SM) li jikkoncernaw l-awtorizzazzjoni ta' Plendil u ismijiet assoċjati tiegħu, dawn il-prodotti kienu inklużi fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tal-SmPC, mitluba mill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh). Il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lis-segretarjat tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini tal-Kumitat/il-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (EMA/CHMP) dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu riżolti d-diverġenzi fost l-infurmazzjoni dwar il-prodott (PI) awtorizzata fuq livell nazzjonali għall-prodotti msemija hawn fuq u għalhekk biex dawn jiġu armonizzati fl-UE kollha. Fl-14 ta' Ottubru 2013 giet organizzata laqgħa ta' qabel ir-riferiment bejn l-EMA u d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid suq (MAH). Is-CHMP indirizza lista ta' mistoqsijiet lill-MAH, fejn indika s-sezzjonijiet tal-SmPC tal-prodotti fejn kienu jeżistu diverġenzi.

Minn hawn 'il quddiem sejr in-jingħataw f'sinteżi l-punti ewlenin diskussi għall-armonizzazzjoni tas-sezzjonijiet differenti tal-SmPC.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet Terapewtiċi

Plendil huwa indikat għal:

- ipertensjoni;
- angina pectoris stabbli.

Il-formulazzjoni għall-ipertensjoni kienet diverġenti fl-Istati Membri tal-UE kollha. Is-CHMP approva l-proposta tal-MAH li għal din l-indikazzjoni tintuża "Ipertensjoni" bħala l-formulazzjoni.

Għall-indikazzjoni “angina pectoris stabbli” kien hemm diversi divergenzi. L-Istati Membri differenti kellhom “angina pectoris stabbli u angina vażospastika (varjant tal-angina ta’ Prinzmetal)”, “Profilassi ta’ angina pectoris (forom stabbli u vażopastiċi)”, “Angina pectoris” u “Angina pectoris stabbli waqt strapazz”; Plendil jista’ jingħata bħala monoterapija jew jista’ jiġi kkombinat ma’ imblokkatur beta. Plendil jista’ jintuża wkoll fil-kura ta’ angina vażospastika (ta’ Prinzmetal)”. L-MAH ippropona li l-indikazzjoni angina vażospastika ma tiġix inkluża fl-SmPC armonizzat. Is-CHMP talab lill-MAH biex jiddiskuti aktar it-totalità tad-data disponibbli dwar l-imblokkaturi tal-kanali ta’ felodipine u l-kalċju ta’ dihydropyridine biex tiġi appoġġjata l-indikazzjoni angina vażospastika, peress li l-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju attwalment huma f’pożizzjoni prominenti għal din l-indikazzjoni. Ir-riżultati tal-istudji mwettqa fuq felodipine f’angina vażospastika juru effetti fuq il-kundizzjoni, peress li hemm titjib fis-sintomi tal-angina u tnaqqis jew għajbien ta’ elevazzjonijiet temporanji fis-segment-ST f’iperventilazzjoni jew provokazzjoni sistemika ta’ ergonovine. Madankollu, barra l-provi referenzjati, ma nstabet ebda pubblikazzjoni sinifikanti, li tillimita l-materjal totali rrapportat dwar l-użu ta’ felodipine f’angina vażospastika għal madwar 30 pazjenti. L-esperjenza totali ppubblikata ta’ felodipine f’angina pectoris vażospastika u l-informazzjoni dwar is-sigurtà akkumulata hija limitata wisq biex tiddefinixxi proporzjon robust bejn il-benefiċċju u r-riskju. Id-data dwar l-effikaċja u s-sigurtà b’mod speċifiku ta’ felodipine f’din l-indikazzjoni hija skarsa ħafna u l-MAH ma ddiskutiex l-estrapolabbiltà tar-riżultati miksuba b’dihydropyridines oħra f’din l-indikazzjoni. Konsegwentement, is-CHMP jaqbel mal-MAH li, għalkemm l-indikazzjoni ta’ angina vażospastika hija kundizzjoni fejn il-linji gwida kliniċi attwali tas-Socjetà Ewropea tal-Kardjoloġija jirrakkomandaw imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal felodipine bħala l-kura tal-ewwel linja, indikazzjoni għal angina pectoris vażospastika ma tistax tiġi ġġustifikata.

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata

Is-sezzjoni 4.2 kienet divergenti fl-Istati Membri kollha. Id-divergenzi kienu dovuti minħabba d-differenzi fl-indikazzjoni, rakkomandazzjoni fid-doża massima ta’ kuljum u titrazzjoni ‘l isfel. Kien hemm ukoll diskrepanzi fir-rigward tar-rakkomandazzjonijiet għal gruppi ta’ popolazzjonijiet speċjali jiġifieri tal-anzjani u pedjatriċi, l-indeboliment renali u epatiku, l-għoti mal-ikel/fuq stonku vojti.

Is-CHMP approva l-proposta tal-MAH fl-adozzjoni tat-test tas-CPS bħala t-test armonizzat, li jħassar it-test li mhuwiex preżenti fid-dokument imsemmi.

Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet

Instabu divergenzi fis-sezzjoni 4.3 tal-SmPC.

Is-CHMP talab lill-MAH biex jikkummenta dwar il-kontraindikazzjonijiet li ġejjin: puplesija fl-aħħar 6 xhur, Kardjomijopatija ipertrofika, Imblokk atrioventrikulari tal-grad 2 u 3, Indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min, kreatinina > 1.8 mg/dl), Indeboliment epatiku sever/ċirrozi tal-fwied, Nisa li jreddgħu/trabi li qed jitreddgħu u kura b’imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju.

Is-CHMP aċċetta l-proposta mill-MAH biex jiġu adottati l-kontraindikazzjonijiet: tqala; Ipersensittività għal felodipine jew “għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1”; insuffiċjenza tal-qalb dikompensata, minflok insuffiċjenza tal-qalb mhux ikkompensata bħal qabel; infart mijokardijaku akut; angina pectoris instabbli; ostruzzjoni valvulari emodinamikament sinifikanti u ostruzzjoni dinamika tal-ħruġ tal-qalb bħala t-test armonizzat.

Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Instabu divergenzi fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC. Xi Stati Membri kellhom xi test nieqes mis-CSP u xi Stati Membri kellhom test differenti.

Peress li t-tkabbir tal-ħanek huwa reazzjoni avversa magħrufa għall-kura b'felodipine u jista' jiġi evitat b'igjene orali tajba, is-CHMP approva l-proposta tal-MAH dwar l-inkluzjoni tat-twissija "għe rapportat tkabbir ħafif tal-ħanek f'pazjenti b'gingivite/perjodontite qawwija" fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC armonizzat tal-UE għal Plendil.

L-użu flimkien ma' inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP3A4 huwa indirizzat b'mod aktar xieraq fis-sezzjonijiet 4.5 u 5.2 tal-proposta tal-MAH għal SmPC armonizzat tal-UE għal Plendil. Għalhekk, is-CHMP ħass il-ħtieġa li jinkludi t-test li ġej fis-Sezzjoni 4.4, inkluz referenza għas-Sezzjoni 4.5:

"L-għoti konkormittanti tal-medicini li jinduċu jew jinibixxu b'mod qawwi l-enzimi CYP3 A4 jirriżulta fi tnaqqis jew f'żieda b'mod estensiv tal-livelli ta' felodipine fil-plażma, rispettivament. Għalhekk kombinazzjonijiet bħal dawn għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5)."

Minbarra twissija li "L-effikaċja u s-sigurtà ta' felodipine fil-kura ta' emerġenzi ipertensivi ma ġietx studjata" kienet inkluzja wkoll fid-dawl tal-evidenza nieqsa b'felodipine f'emerġenzi ipertensivi u biex ikun hemm qbil mal-informazzjoni dwar il-prodott ta' amlodipine, ir-Relaturi jaraw il-bżonn li t-twissija tiġi inkluzja kif propost fl-LoOI.

Fl-aħħar nett, is-CHMP talab lill-MAH biex iżid twissija dwar iż-żejt tar-rigħnu. L-informazzjoni dwar iż-żejt tar-rigħnu tingħata taħt is-sezzjoni 2 u s-sezzjoni 6 tat-test armonizzat propost tal-SmPC u l-MAH huwa tal-fehma li ż-żejt tar-rigħnu huwa eċċipjent fil-pilloli ta' Plendil f'ammont li huwa żgħir wisq biex ikollu xi effett, ħlief għall-possibbiltà ta' ipersensittività u ipersensittività għal kwalunkwe komponent tal-prodott hija kontraindikata. L-MAH qabel u inkluda li 'Plandil fih iż-żejt tar-rigħnu, li jista' jikkawża taqlib tal-istonku u dijarea'.

Sezzjoni 4.5 - Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Għas-sezzjoni 4.5, l-MAH ippropona li jintuża t-test mis-CSP, b'żieda waħda u tħassir wieħed skont is-CDS. Il-formulazzjoni kienet diverġenti għal din is-sezzjoni fl-SmPCs tal-UE kollha. Is-CHMP talab lill-MAH biex idañhal dikjarazzjonijiet dwar interazzjonijiet li jwasslu għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' felodipine u interazzjonijiet li jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' felodipine. Sar qbil dwar dawn il-bidliet kif xieraq.

Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddiġh

Il-formulazzjoni fis-sezzjoni 4.6 kienet diverġenti.

L-MAH ipprovda lis-CHMP bil-ġustifikazzjoni tar-raġuni għala "Studji tat-tossicità riproduttiva wrew effetti ta' fetotossicità" ma għandhiex tkun fl-SmPC armonizzat tal-UE għal Plendil. Is-sejbiet fl-istudji dwar ir-riproduzzjoni ma jurux evidenza ta' fetotossicità diretta. L-MAH ikkunsidra li s-sejbiet tal-iżvilupp tal-fetu fil-fniek, u l-konsegwenzi tal-ħlas prolongat fil-firien, huma minħabba l-azzjoni farmakoloġika ta' felodipine. L-MAH qabel li jinkludi "*Fi studji tat-tossicità riproduttiva mhux klinika kien hemm effetti fl-iżvilupp tal-fetu, li huma kkunsidrati dovuti għall-azzjoni farmakoloġika ta' felodipine.*"

Tqala

Fir-rigward tas-sentenza "*Għandha tiġi eskluża tqala qabel tinbeda l-kura b'felodipine/ għandha tittieħed miżura kontraċettiva xierqa biex tiġi evitata tqala*", is-sorveljanza tas-sigurtà tal-MAH għal Plendil ma identifikatx l-effetti avversi tan-natura relatata mal-fertilità jew it-tqala bħala eċċessivi jew li qegħdin jiżiedu. Barra minn hekk, matul il-ġimgħat inizjali tat-tqala, l-embriju huwa mitmugħ mill-yolk sack, u, konsegwentement, ma jkunx espost għal felodipine li tiegħu dik li sejra tkun ommu. Ir-rikonoxximent sugġettiv tat-tqala normalment isehh fit-tmien ta' dan il-perjodu. Huwa mistenni li l-pazjent ikun ġie infurmat biex ifittex parir mediku f'dik is-sitwazzjoni, u li jiġu kkunsidrati l-aspetti kollha tat-terapija, inkluz l-azzjonijiet li għandhom jittieħdu fir-rigward tat-twaqqif tal-kura b'felodipine. Is-CHMP approva l-pożizzjoni tal-MAH biex ma jinkludix "*Għandha tiġi*

eskluża tqala qabel tinbeda l-kura b'felodipine/ghandha tittieħdu miżura kontraċettiva xierqa biex tiġi evitata tqala" fis-sezzjoni 4.6 tal-SmPC armonizzata tal-UE għal Plendil.

Il-formulazzjoni finali maqbula hija kif ġejja: "Felodipine m'għandux jingħata matul it-tqala. Fi studji tat-tossiċità riproduttiva mhux klinika kien hemm effetti fl-iżvilupp tal-fetu, li huma kkunsidrati dovuti għall-azzjoni farmakoloġika ta' felodipine".

Treddiġħ

Il-proposta inizjali mill-MAH għall-formulazzjoni armonizzata tal-UE dwar it-Treddiġħ kienet *"Felodipine jinstab fil-ħalib tas-sider. Madankollu, meta jittieħed f'dożi terapewtiċi mill-omm li qed tredda', huwa improbabbli li jaffettwa t-tarbija"*. Is-CHMP talab lill-MAH biex jissostanzja aktar din is-sentenza, jew f'każ li ma jkunx hemm dejta disponibbli, iżid li t-treddiġħ matul il-kura b'felodipine mhuwiex rakkomandat minħabba n-nuqqas ta' dejta. L-MAH irriformula t-test kif xieraq skont it-talbiet tas-CHMP *"Felodipine nstab fil-ħalib tas-sider, u minħabba dejta insuffiċjenti dwar l-effett potenzjali fuq it-tarbija, il-kura mhijiex irrakkomandata matul it-treddiġħ"*.

Fertilità

Intlaħaq qbil dwar il-formulazzjoni li ġejja:

M'hemm ebda dejta dwar l-effetti ta' felodipine fuq il-fertilità tal-pazjent. Fi studju riproduttiv mhux kliniku fil-firien (ara sezzjoni 5.3), kien hemm effetti fuq l-iżvilupp fetali iżda ebda effett fuq il-fertilità f'dożi li jqarribu dawk terapewtiċi.

Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq il-ħila għas-sewqan u l-użu ta' magni

Is-CHMP ippropona test alternattiv f'konformità mal-SmPC armonizzat ta' amlodipine għal din is-sezzjoni: *"Felodipine jista' jkollu effett żgħir jew moderat fuq il-ħila għas-sewqan u l-użu ta' magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu felodipine jsofru minn uġiġħ ta' ras, nawżja, sturdament jew għeja, l-abbiltà li jirreaġixxu tista' titnaqqas. Hija rakkomandata kawtela speċjalment fil-bidu tal-kura."* L-MAH qabel mal-formulazzjoni proposta hawn fuq.

Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa

Il-formulazzjoni dwar is-sezzjoni 4.8 kienet diverġenti. Il-proposta għall-SmPC armonizzat tal-UE hija bbażata fuq is-CPS mill-2011 u s-CDS minn Ottubru 2012. Modifiki relatati mat-tħassir ta' formulazzjoni mhux meħtieġa u skaduta, il-format tat-tabella u ż-żieda ta' Ipotensjoni bħala reazzjoni avversa tal-medicina (ADR).

L-MAH iġġustifika t-tħassir tal-ADRs permezz tat-tekniki ta' Data Mining Bajesjan Empiriku biex jiġu kkalkolati l-punteġġi ta' sproporzjonalità mid-database tas-sigurtà globali tal-MAH. Dan il-metodu jiġġenera l-Medja Ġeometrika Bajesjana Empirika (EBGM) b'intervall ta' fiduċja ta' 90 % (EB05 sa EB95). L-MAH ikkunsidra sinjal possibbli ta' EB05 > 1.8 jiġifieri l-avveniment ikun irrapportat sproporzjonat ħafna drabi b'rabta ma' dik il-medicina. Twettaq wkoll tiftix fid-database tas-Sistema ta' Rapportar tal-Avvenimenti Avversi (AERS) tal-FDA u fid-database ta' WHO Vigibase. B'mod ġenerali, id-dikjarazzjoni ta' raġunijiet biex ma jiġux inklużi l-avvenimenti avversi inklużi f'wieħed mit-testi nazzjonali jew xi whud minnhom titqies aċċettabbli mis-CHMP.

Sezzjoni 4.9 - Doża eċċessiva

Is-CHMP approva l-proposta tal-MAH dwar formulazzjoni mill-ġdid minuri tas-sezzjoni 4.9 tas-CSP u biex tiġi implimentata bħala t-test armonizzat fl-Istati Membri tal-UE kollha. Is-CHMP talab lill-MAH biex iżid informazzjoni dwar meta għandu jitwettaq haġil gastriku.

Sezzjoni 5.1 - Proprjetajiet farmakodinamiċi

Is-CHMP talab lill-MAH biex iqassar it-test relatat mal-proprjetajiet farmakodinamiċi peress li kien jinkludi partijiet ta' rilevanza klinika limitata jew li ma jittqisux iġġustifikati minn evidenza klinika. L-MAH qabel li jneħhi l-partijiet issuggeriti mis-CHMP.

Sezzjoni 5.2 - Proprjetajiet farmakokinetiċi

Il-formulazzjoni dwar is-sezzjoni 5.2 kienet divergenti fl-Istati Membri kollha. Xi wħud mill-Istati Membri ma kellhomx test li jirreferi għall-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni. Is-CHMP approva l-opinjoni tal-MAH dwar l-adozzjoni tat-test tas-CDS b'xi modifiki, peress li jkopri l-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' felodipine.

Sezzjoni 5.3 - Data ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-MAH ippropona l-użu tas-sezzjoni 5.3 tas-CDS għas-sezzjoni ta' qabel l-użu kliniku tal-SmPC armonizzat tal-UE għal felodipine, peress li t-test huwa bbażat fuq nomenklatura klinika mhux attwali. Is-CHMP talab xi formulazzjonijiet addizzjonali. L-MAH inkluda l-informazzjoni dwar id-dejta ta' qabel l-użu kliniku, u t-test sussegwenti miżjud biex jiddikjara li ma jistax jiġi ddikjarat b'ċertezza li l-effetti farmakoloġiċi mhumiex rilevanti għall-bnedmin.

Raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Bħala konklużjoni, fuq il-bażi tal-valutazzjoni tal-proposta u r-risponsi tal-MAH u wara d-diskussjonijiet tal-Kumitat, is-CHMP adotta settijiet armonizzati ta' dokumenti ta' Informazzjoni dwar il-Prodott ta' Plendil u ismijiet assoċjati.

Billi

- il-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif,
- is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif propost mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġie evalwat abbażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat,

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Plendil u ismijiet assoċjati (ara Anness I).