

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Plendil i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Felodypina to antagonistą kanału wapniowego należący do pochodnych dihydropirydyny, wskazany do stosowania w kontroli nadciśnienia tętniczego, a w wielu krajach także w leczeniu stabilnej dusznicy bolesnej.

Produkt Plendil został początkowo zatwierdzony do obrotu w Danii, w dniu 16 marca 1987 r., w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. W tej postaci produkt był dostępny do 1994 r., jednak tylko w Australii. Obecnie produkt Plendil jest dostępny na całym świecie w postaci podawanej doustnie tabletki o przedłużonym uwalnianiu (z wyjątkiem Japonii, gdzie w obrocie jest inna tabletki o natychmiastowym uwalnianiu). W Europie tabletki o przedłużonym uwalnianiu została najpierw zatwierdzona w grudniu 1987 r. i po raz pierwszy wprowadzono ją w Danii w 1988 r. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest dostępna w trzech mocach dawki: 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Produkt Plendil został zatwierdzony w drodze procedur krajowych w następujących krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG): Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania i Włochy.

Przeprowadzono trzy europejskie procedury, w ramach których uzgodniono treść charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) dla produktu Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001, pediatryczną procedurę podziału pracy zgodnie z art. 45, zakończoną 15 października 2009 r.,
- SK/H/PSUR/0006/001, raport PSUR (od 1 stycznia 2007 r. do 31 grudnia 2009 r.), zakończony 20 października 2011 r., kiedy uzgodniono podstawowy profil bezpieczeństwa (ang. Core Safety Profile, CSP),
- SK/H/PSUR/0006/002, raport PSUR (od 1 stycznia 2010 r. do 31 grudnia 2012 r.), zakończony 4 grudnia 2013 r., bez propozycji zmian w informacji o produkcie.

Z uwagi na rozbieżne decyzje krajowe podjęte przez poszczególne państwa członkowskie w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Plendil i nazw produktów związanych umieszczono je na liście produktów, których ChPL należy ujednolicić. Zostało to zlecone przez Grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh). Komisja Europejska powiadomiła sekretariat Europejskiej Agencji Leków / Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (EMA/CHMP) o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblu krajowym wersji informacji o produkcie dla wymienionych wyżej produktów i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE. Posiedzenie przedarbitrażowe z udziałem EMA i podmiotu odpowiedzialnego odbyło się w dniu 14 października 2013 r. CHMP skierował do podmiotu odpowiedzialnego listę pytań, zwracając uwagę na punkty ChPL, w których istniały rozbieżności.

Poniżej wyszczególniono główne omówione punkty dotyczące ujednolicenia poszczególnych części ChPL.

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

Produkt Plendil jest wskazany do stosowania w:

- nadciśnieniu;

- stabilnej dusznicy bolesnej.

Sformułowanie dotyczące nadciśnienia było rozbieżne we wszystkich państwach członkowskich UE. CHMP zatwierdził propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą użycia słowa „nadciśnienie” jako sformułowania tego wskazania.

W przypadku wskazania „stabilna dusznica bolesna” istniało kilka rozbieżności. W różnych państwach członkowskich były obecne określenia „Stabilna dusznica bolesna i dusznica naczynioskurczowa (wariant dusznicy Prinzmetalą)”, „Zapobieganie dusznicy bolesnej (postaci stabilnej i naczynioskurczowej)”, „Dusznica bolesna” oraz „Stabilna dusznica bolesna powysiłkowa; produkt Plendil można stosować w postaci monoterapii lub w skojarzeniu z beta-blokerem. Produkt Plendil można również stosować w leczeniu dusznicy naczynioskurczowej (Prinzmetalą)”. Podmiot odpowiedzialny zaproponował, aby w ujednoliconej ChPL nie uwzględniać wskazania dotyczącego dusznicy naczynioskurczowej. CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o dalsze omówienie wszystkich dostępnych danych dotyczących felodypiny oraz antagonistów kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny w celu uzasadnienia wskazania do stosowania w dusznicy naczynioskurczowej, ponieważ obecnie w tym wskazaniu stosuje się głównie antagonisty kanału wapniowego. Wyniki przeprowadzonych badań dotyczących stosowania felodypiny wskazują na jej działanie w leczeniu dusznicy naczynioskurczowej, ponieważ nastąpiło złagodzenie objawów dusznicy oraz zmniejszenie lub zanik przejściowych uniesień odcinka ST w trakcie hiperwentylacji bądź układowego testu prowokacyjnego z zastosowaniem ergonowiny. Jednak poza wymienionymi badaniami nie znaleziono żadnych istotnych publikacji, co ogranicza zgłoszone informacje na temat stosowania felodypiny w leczeniu dusznicy naczynioskurczowej do ok. 30 pacjentów. Ilość wszystkich opublikowanych informacji dotyczących działania felodypiny w dusznicy bolesnej naczynioskurczowej oraz bezpieczeństwa jej stosowania jest niewystarczająca, aby prawidłowo określić stosunek korzyści do ryzyka. Danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania konkretnie felodypiny w tym wskazaniu jest niewiele, a podmiot odpowiedzialny nie omówił możliwości ekstrapolacji wyników uzyskanych w przypadku stosowania innych pochodnych dihydropirydyny w tym wskazaniu. W związku z powyższym CHMP zgodził się z podmiotem odpowiedzialnym, że choć wytyczne kliniczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają stosowanie antagonistów kanału wapniowego, takich jak felodypina, jako leków pierwszego rzutu w leczeniu dusznicy naczynioskurczowej, nie można uzasadnić wskazania do stosowania w leczeniu bolesnej dusznicy naczynioskurczowej.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

W punkcie 4.2 występowały rozbieżności w państwach członkowskich. Rozbieżności te były spowodowane różnicami w informacjach dotyczących wskazania, zalecenia maksymalnej dawki dobowej i zmniejszania dawki. Istniały również rozbieżności w zakresie zaleceń dotyczących podawania produktu z jedzeniem lub bez jedzenia pacjentom należącym do grup specjalnych, czyli osobom starszym, dzieciom i osobom z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

CHMP zatwierdził propozycję podmiotu odpowiedzialnego odnośnie do przyjęcia tekstu CSP jako tekstu ujednoliconego, z wyjątkiem części, która nie znajduje się we wspomnianym dokumencie.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Stwierdzono rozbieżności w punkcie 4.3 ChPL.

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o wyrażenie opinii na temat następujących przeciwwskazań: udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, kardiomiopatia przerostowa, blok przedsionkowo-komorowy 2. i 3. stopnia, ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR < 30 ml/min, kreatynina > 1,8 mg/dl), ciężkie zaburzenia czynności wątroby/marskość wątroby, kobiety w okresie karmienia piersią/niemowlęta karmione piersią i leczenie z zastosowaniem antagonistów kanału wapniowego.

CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą przyjęcia jako treści ujednoliconej przeciwwskazań: ciąża; nadwrażliwość na felodypinę lub „którkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1”; zdekompensowana niewydolność serca zamiast niewyrównanej niewydolności serca jak poprzednio; ostry zawał mięśnia sercowego; niestabilna dusznica bolesna; hemodynamicznie istotne zwężenie zastawki serca oraz dynamiczna obstrukcja odpływu krwi z serca.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stwierdzono rozbieżności w punkcie 4.4 ChPL. W niektórych państwach członkowskich brakowało tekstu z CSP, a w innych występowały różnice.

Biorąc pod uwagę fakt, że powiększenie dziąseł to znane działanie niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania felodypiny i że można mu zapobiec dzięki prawidłowej higienie ustnej, CHMP zatwierdził propozycję podmiotu odpowiedzialnego, dotyczącą dołączenia ostrzeżenia o treści „u pacjentów z widocznym zapaleniem dziąseł/zapaleniem przyzębia zaobserwowano łagodne powiększenie” w punkcie 4.4 ChPL dla produktu Plendil ujednoliconej w UE.

Stosowanie w skojarzeniu z silnymi inhibitorami lub aktywatorami cytochromu CYP3A4 zostało odpowiednio omówione w punktach 4.5 i 5.2 propozycji podmiotu odpowiedzialnego odnośnie do ChPL dla produktu Plendil ujednoliconej w UE. W związku z tym CHMP uznał za konieczne, aby następujący tekst znalazł się w punkcie 4.4, z odniesieniem do punktu 4.5:

„Jednoczesne podawanie leków, które silnie aktywują lub hamują działanie cytochromu CYP3A4, powoduje odpowiednio znaczne zmniejszenie lub zwiększenie stężenia felodypiny w osoczu. W związku z tym powinno się unikać stosowania takich kombinacji (patrz punkt 4.5)”.

Oprócz tego w kontekście braku danych dotyczących działania felodypiny w leczeniu nadciśnieniowych stanów nagłych zawarto ostrzeżenie o treści „Nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felodypiny w leczeniu nadciśnieniowych stanów nagłych”, natomiast według sprawozdawców należy zawrzeć ostrzeżenie takie jak to zaproponowane na liście problemów, co będzie zgodne z informacją o produkcie dla amlodypiny.

Na koniec CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o dodanie ostrzeżenia dotyczącego oleju rycynowego. Informacje dotyczące oleju rycynowego podano w punktach 2 i 6 proponowanego ujednoliconego tekstu ChPL, natomiast zdaniem podmiotu odpowiedzialnego olej rycynowy, jako substancja pomocnicza, znajduje się w tabletkach Plendil w zbyt małej ilości, aby wywoływać jakiegokolwiek skutki, z wyjątkiem potencjalnej nadwrażliwości, a nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu stanowi przeciwwskazanie. Podmiot odpowiedzialny wyraził zgodę na zawarcie informacji: „Produkt Plendil zawiera olej rycynowy, który może powodować dolegliwości żołądkowe i biegunkę”.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podmiot odpowiedzialny zaproponował wykorzystanie w punkcie 4.5 tekstu z CSP z dodaniem jednej informacji i usunięciem innej, zgodnie z dokumentacją CDS. Treść tego punktu różniła się w wersjach ChPL zatwierdzonych w UE. CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o wprowadzenie informacji na temat interakcji przyczyniających się do zwiększenia i zmniejszenia stężenia felodypiny w osoczu. Uzgodniono wprowadzenie stosownych zmian.

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Treść w punkcie 4.6 była rozbieżna.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił CHMP uzasadnienie powodu, dla którego informacja „Badania dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję wykazały działanie fetotoksyczne” nie powinna znaleźć się w ChPL dla produktu Plendil ujednoliconej w UE. Wyniki badań dotyczących reprodukcji

nie potwierdziły bezpośredniego działania fetotoksycznego. Podmiot odpowiedzialny uznał, że wyniki dotyczące rozwoju płodu u królika oraz konsekwencje przedłużonego porodu u szczura wynikają z farmakologicznego działania felodypiny. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na zamieszczenie informacji: *„W nieklinicznych badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję wykazano wpływ na rozwój płodu, co prawdopodobnie wynika z farmakologicznego działania felodypiny”*.

Ciąża

Jeśli chodzi o zdanie *„Przez rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem felodypiny należy wykluczyć ciążę / należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji, aby zapobiec ciąży”*, w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu prowadzonym przez podmiot odpowiedzialny nie stwierdzono, aby działania niepożądane wpływające na płodność lub ciążę były nadmierne lub zwiększały się. Ponadto w trakcie pierwszych tygodni ciąży embrión jest odżywiany przez woreczek żółtkowy i w konsekwencji nie jest narażony na działanie felodypiny przyjmowanej przez matkę. Subiektywne rozpoznanie ciąży występuje zwykle pod koniec tego okresu. Oczekuje się, że pacjentka zostanie poinformowana o tym, iż w takiej sytuacji należy zgłosić się do lekarza, i zostaną wzięte pod uwagę wszystkie aspekty leczenia, w tym działania, jakie należy podjąć odnośnie do przerwania leczenia z zastosowaniem felodypiny. CHMP zgodził się ze stanowiskiem podmiotu odpowiedzialnego, aby nie zamieszczać informacji *„Przez rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem felodypiny należy wykluczyć ciążę / należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji, aby zapobiec ciąży”* w punkcie 4.6 ChPL dla produktu Plendil ujednoliconej w UE.

Ostatecznie uzgodnione sformułowanie jest następujące: *„Felodypiny nie należy stosować w okresie ciąży. W nieklinicznych badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję wykazano wpływ na rozwój płodu, co prawdopodobnie wynika z farmakologicznego działania felodypiny”*.

Laktacja

Wstępna propozycja podmiotu odpowiedzialnego dotycząca ujednoliconej treści w UE na temat karmienia piersią brzmiała: *„Felodypinę wykryto w mleku matki. Jeśli jednak lek jest przyjmowany przez karmiącą matkę w dawkach leczniczych, nie powinien on mieć wpływu na niemowlę”*. CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o dodatkowe uzasadnienie tego zdania lub, w przypadku niedostępności danych, dodanie informacji, że karmienie piersią w trakcie leczenia z zastosowaniem felodypiny nie jest zalecane ze względu na brak danych. Podmiot odpowiedzialny ponownie sformułował tekst zgodnie z prośbami CHMP w następujący sposób: *„Felodypinę wykryto w mleku matki i ze względu na niewystarczające dane na temat potencjalnego wpływu na niemowlęta leczenie w trakcie karmienia piersią nie jest zalecane”*.

Płodność

Uzgodniono następujący tekst:

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu felodypiny na płodność pacjentek. W nieklinicznym badaniu dotyczącym reprodukcji szczurów (patrz punkt 5.3) lek wywierał wpływ na rozwój płodu, ale nie miał wpływu na płodność w przypadku dawek zbliżonych do terapeutycznych.

Punkt 4.7 — Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

CHMP zaproponował alternatywny tekst dla tego punktu, zgodny z ujednoliconą ChPL dla amlodypiny: *„Felodypina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeśli u pacjentów przyjmujących felodypinę występują bóle głowy, mdłości, zawroty głowy lub zmęczenie, ich zdolność reakcji może zostać zaburzona. Zaleca się ostrożność, szczególnie na początku leczenia”*.

Podmiot odpowiedzialny zgodził się na zaproponowane powyżej sformułowanie.

Punkt 4.8 — Działania niepożądane

W treści punktu 4.8 występowały rozbieżności. Propozycję ChPL ujednoliconej w UE oparto na CSP z 2011 r. i dokumentacji CDS z października 2012 r. Zmiany odnoszą się do usunięcia niepotrzebnej i nieaktualnej treści, formatu tabeli i zamieszczenia niedociśnienia tętniczego jako niepożądanego działania leku.

Podmiot odpowiedzialny uzasadnił usunięcie niepożądanych działań leku, stosując empiryczną bayesowską metodę eksploracji danych, aby obliczyć wyniki nieproporcjonalności na podstawie ogólnosiwiatowej bazy danych podmiotu odpowiedzialnego. W tej metodzie generowana jest empiryczna bayesowska średnia geometryczna (ang. Empirical Bayesian Geometric Mean, EBGM) z 90% przedziałem ufności (od EB05 do EB95). Podmiot odpowiedzialny uznał wartość EB05 wynoszącą > 1,8 za prawdopodobny sygnał, co oznacza zdarzenie zgłoszone nieproporcjonalnie często w powiązaniu z tym lekiem. Wyszukiwania były również przeprowadzone w bazie danych Systemu Raportowania Zdarzeń Niepożądanych (AERS) FDA oraz w bazie danych Vigibase WHO. Ogólnie rzecz biorąc, uzasadnienie powodów, dla których nie zamieszczono zdarzeń niepożądanych znajdujących się w niektórych tekstach krajowych, zostało uznane przez CHMP za dopuszczalne.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

CHMP zatwierdził propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą nieznacznego przeredagowania treści punktu 4.9 CSP oraz wprowadzenia ujednoliconego tekstu we wszystkich państwach członkowskich UE. CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o dodanie informacji o tym, kiedy powinno być przeprowadzane płukanie żołądka.

Punkt 5.1 — Właściwości farmakodynamiczne

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o skrócenie tekstu odnoszącego się do właściwości farmakodynamicznych, ponieważ część miała ograniczone znaczenie kliniczne lub nie była uzasadniona dowodami klinicznymi. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na usunięcie części tekstu, tak jak zasugerował CHMP.

Punkt 5.2 — Właściwości farmakokinetyczne

Treść punktu 5.2 była rozbieżna w państwach członkowskich. W niektórych państwach brakowało tekstu odnoszącego się do wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji produktu. CHMP zgodził się z opinią podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą przyjęcia tekstu CDS z pewnymi zmianami, ponieważ zawiera on informacje o właściwościach farmakokinetycznych felodypiny.

Punkt 5.3 — Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podmiot odpowiedzialny zaproponował wykorzystanie punktu 5.3 CDS w punkcie o danych przedklinicznych ujednoliconej ChPL dla felodypiny, ponieważ tekst ten oparto na aktualnym nazewnictwie nieklinicznym. CHMP zażądał zawarcia dodatkowej treści. Podmiot odpowiedzialny zamieścił informację dotyczącą danych przedklinicznych i dodatkowy tekst mówiący o tym, że nie można stwierdzić z pewnością, iż działanie farmakologiczne nie ma znaczenia dla ludzi.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego, jego odpowiedzi, a także dyskusji wśród członków Komitetu CHMP przyjął ujednolicone zestawy dokumentów zawierających informację o produkcie, dotyczące produktu Plendil i nazw produktów związanych.

Zważywszy, że

- niniejsza procedura arbitrażowa dotyczyła ujednolicenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta, zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne, oceniono na podstawie przedłożonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wśród członków Komitetu,

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Plendil i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III (patrz aneks I).