

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Plendil in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Felodipin je dihidropiridinski blokator kalcijevih kanalčkov (kalcijev antagonist) in je indiciran za nadzorovanje hipertenzije, v mnogih državah pa tudi za zdravljenje stabilne angine pectoris.

Prvo dovoljenje za promet z zdravilom Plendil je bilo odobreno 16. marca 1987 na Danskem v obliki tablete s takojšnjim sproščanjem. Ta formulacija je bila na voljo do leta 1994, vendar se je tržila samo v Avstraliji. Danes je zdravilo Plendil na voljo po celem svetu za peroralno uporabo v obliki tablete s podaljšanim sproščanjem (razen na Japonskem, kjer je v prometu druga tableta s takojšnjim sproščanjem). V Evropi je bila tableta s podaljšanim sproščanjem prvič odobrena decembra 1987, prvič pa so je dali v promet na Danskem leta 1988. Tableta s podaljšanim sproščanjem je na voljo v treh jakostih: 2,5 mg, 5 mg in 10 mg.

Zdravilo Plendil je bilo z nacionalnimi postopki odobreno v naslednjih državah v Evropskem gospodarskem prostoru (EGP): Avstriji, Belgiji, Bolgariji, Hrvaški, Cipru, Češki republiki, Danski, Estoniji, Finski, Franciji, Nemčiji, Grčiji, Madžarski, Islandiji, Irski, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Malti, Nizozemski, Norveški, Poljski, Portugalski, Romuniji, Slovaški, Španiji, Švedski in Združenem Kraljestvu.

Zaključili so se trije evropski postopki, s katerimi se je poenotilo besedilo v povzetkih glavnih značilnosti zdravila Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001, člen 45, Paediatric Workshare, zaključeno 15. oktobra 2009;
- SK/H/PSUR/0006/001, PSUR (1. januar 2007 do 31. december 2009), zaključeno 20. oktobra 2011 z dogovorjenim ključnim varnostnim profilom (CSP);
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (1. januar 2010 do 31. december 2012), zaključeno 4. decembra 2013; predlagane niso bile nobene spremembe informacij o zdravilu.

Zaradi razhajajočih nacionalnih odločitev držav članic glede odobritve zdravila Plendil in povezanih imen so bila ta zdravila vključena na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jo je zahtevala Usklajevalna skupina za postopke z medsebojnim priznavanjem in decentralizirane postopke – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh). Evropska komisija je Evropsko agencijo za zdravila/Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (EMA/CHMP) obvestila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom odprave razlik med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu za zgoraj navedena zdravila in uskladitve teh informacij po vsej EU. Agencija EMA in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sta se 14. oktobra 2013 sestala na prednapotitveni seji. Odbor CHMP je imetniku dovoljenja za promet z zdravilom predložil seznam vprašanj, v katerem je izpostavil poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, v katerih prihaja do razhajanj.

Glavne točke razprave o usklajevanju različnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila so povzete v nadaljevanju.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Zdravilo Plendil je indicirano za:

- hipertenzijo;
- stabilno angino pectoris.

Besedilo za hipertenzijo je bilo različno v vseh državah članicah EU. Odbor CHMP je podprl predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede besedila „hipertenzija“ kot indikacije.

Pri indikaciji „stabilna angina pectoris“ je bilo več razhajanj. Različne države članice so imele besedila „stabilna angina pectoris in vazospastična angina (različica Prinzmetalove angine)“, „profilaksa proti angini pectoris (stabilnim in vazospastičnim oblikam)“, „angina pectoris“ in „stabilna angina pectoris ob naporu; zdravilo Plendil se lahko uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji z betaadrenergičnim antagonistom. Zdravilo Plendil se lahko uporablja tudi za zdravljenje vazospastične (Prinzmetalove) angine“. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se indikacija vazospastične angine ne vključi v usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila. Odbor CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, naj pripravi dodatno razlago vseh razpoložljivih podatkov o felodipinu in dihidropirinskih blokatorjih kalcijevih kanalčkov, s katero bi lahko podprli indikacijo vazospastične angine, saj imajo blokatorji kalcijevih kanalčkov trenutno prevladujočo vlogo pri tej indikaciji. Rezultati opravljenih študij s felodipinom pri vazospastični angini kažejo učinek na to stanje, saj je prišlo do izboljšanja simptomov angine in zmanjšanja ali izginotja prehodnega povečanja segmenta ST pri hiperventilaciji ali sistemski provokaciji z ergonovinom. Vendar razen navedenih preskušanj ni bilo mogoče najti nobene pomembne publikacije, kar je omejilo skupno gradivo, s katerim so poročali o uporabi felodipina pri vazospastični angini, na približno 30 bolnikov. Skupne objavljene izkušnje glede felodipina pri vazospastični angini pectoris in zbrani varnostni podatki so preveč omejeni, da bi lahko določili zanesljivo razmerje med tveganji in koristmi. Podatki o učinkovitosti in varnosti, ki se specifično nanašajo na felodipin pri tej indikaciji, so zelo redki in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni ekstrapoliral rezultatov, pridobljenih z drugimi dihidropiridini za to indikacijo. Čeprav je vazospastična angina stanje, za katerega trenutne klinične smernice Evropskega združenja za kardiologijo priporočajo blokatorje kalcijevih kanalčkov, kot je felodipin, se je odbor CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da indikacije za vazospastično angino ni mogoče upravičiti.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Poglavje 4.2 se je razlikovalo med različnimi državami članicami. Razhajanja so bila posledica razlik v indikaciji, priporočilu za največji dnevni odmerek in postopnem zmanjševanju odmerka. Prisotna so bila tudi odstopanja glede priporočil za posebne skupine bolnikov, tj. starejši in pediatrični bolniki, okvara ledvic ter jeter, dajanje skupaj s hrano/brez nje.

Odbor CHMP je podprl predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se besedilo ključnega varnostnega profila odobri kot usklajeno besedilo, besedilo, ki ni prisotno v zadevnem dokumentu, pa se izbriše.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

V poglavju 4.3 povzetka glavnih značilnosti so bila ugotovljena razhajanja.

Odbor CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, naj poda mnenje glede naslednjih kontraindikacij: možganska kap v zadnjih 6 mesecih, hipertrofična kardiomiopatija, atrioventrikularni blok stadija 2 in 3, huda okvara ledvic (GFR < 30 ml/min, kreatinin > 1,8 mg/dl), huda okvara jeter/jetrna ciroza, doječe matere/dojenci in zdravljenje z blokatorji kalcijevih kanalčkov.

Odbor CHMP je sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, naj se kot usklajeno besedilo odobrijo naslednje kontraindikacije: nosečnost, preobčutljivost na felodipin ali „katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1“, dekompenzirano srčno popuščanje namesto prejšnjega nekompenziranega srčnega popuščanja, akutni miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, hemodinamsko pomembna obstrukcija srčne zaklopke in dinamična obstrukcija v iztočnem traktu srca.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila so odkrili razhajanja. V nekaterih državah članicah je manjkalo besedilo iz ključnega varnostnega profila, nekatere pa so imele različna besedila.

Ker je povečanje dlesni znan neželeni učinek pri zdravljenju s felodipinom in ga je mogoče preprečiti z dobro ustno higieno, je odbor CHMP podprl predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se v poglavje 4.4 usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila Plendil v EU vključi opozorilo: „pri bolnikih z izrazitim gingivitisom/periodontitisom so poročali o blagem povečanju dlesni“.

Uporaba v kombinaciji z močnimi zaviralci ali induktorji CYP3A4 je zdaj ustrezneje opisana v poglavjih 4.5 in 5.2 predloga usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila Plendil v EU, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Odbor CHMP zato meni, da je treba v poglavje 4.4, vključno z referenco na poglavje 4.5, vključiti naslednje besedilo:

„Sočasna uporaba zdravil, ki močno inducirajo ali zavirajo encime CYP3A4, povzroča zelo znižane oziroma zvišane ravni felodipina v plazmi. Posledično se je treba tem kombinacijam izogibati (glejte poglavje 4.5).

Poleg opozorila „Varnosti in učinkovitosti felodipina pri zdravljenju nujnih primerov hipertenzije niso proučevali“, so poročevalci zaradi manjkajočih dokazov glede uporabe felodipina v nujnih primerih hipertenzije in skladnosti z informacijami o zdravilu za amlodipin izpostavili potrebo po vključitvi opozorila, kot je bil predlagan na seznamu nerešenih vprašanj.

Na koncu je odbor CHMP imetniku dovoljenja za promet z zdravilom naročil, naj doda opozorilo glede ricinusovega olja. Informacije o ricinusovem olju so podane v poglavjih 2 in 6 predlaganega usklajenega besedila povzetka glavnih značilnosti zdravila in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da je količina ricinusovega olja kot pomožne snovi v tabletah zdravila Plendil premajhna, da bi imela kakršne koli učinke, z izjemo preobčutljivosti, pri čemer pa je preobčutljivost na katero koli pomožno snov vključena v kontraindikacije. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal in vključil besedilo: „Zdravilo Plendil vsebuje ricinusovo olje, ki lahko povzroči razdražen želodec in drisko.“

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri poglavju 4.5 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal uporabo besedila iz ključnega varnostnega profila, tj. en dodatek in en izbris v skladu s ključnim varnostnim profilom. Besedilo v tem poglavju je bilo v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v EU različno. Odbor CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, naj vključi izjave glede interakcij, ki povzročajo povečano koncentracijo felodipina v plazmi, in interakcij, ki povzročajo zmanjšano koncentracijo felodipina v plazmi. Te spremembe so bile soglasno odobrene.

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

Besedila v poglavju 4.6 so se razlikovala.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odboru CHMP predložil utemeljitev, zakaj stavek „V študijah razmnoževanja so opazili toksične učinke na plod“ ne bi smel biti vključen v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila Plendil v EU. Ugotovitve študij razmnoževanja niso pokazale dokazov glede neposredne toksičnosti za plod. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da je ugotovitve glede razvoja ploda pri kuncih in posledice podaljšane brejosti pri podganah povzročilo farmakološko delovanje felodipina. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal glede vključitve besedila „V predkliničnih študijah toksičnosti pri razmnoževanju so opazili učinke na razvoj ploda, ki so posledica farmakološke dejavnosti felodipina.“

Nosečnost

Glede stavka „Pred začetkom zdravljenja s felodipinom je treba izključiti nosečnost/uvesti ustrezen kontracepcijski ukrep za preprečevanje nosečnosti“ sistem nadzora varnosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom Plendil ni ugotovil čezmernih ali večajočih se neželenih učinkov na plodnost ali nosečnost. Poleg tega se zarodek v prvih tednih prehranjuje z rumenjakovim mehurčkom, zato ni izpostavljen felodipinu, ki ga jemlje nosečnica. Subjektivno spoznanje, da je ženska noseča, se navadno zgodi ob koncu tega obdobja. Pričakovano je, da je bila bolnica obveščena, naj se v takih okoliščinah posvetuje z zdravnikom, in da so bili upoštevani vsi vidiki zdravljenja, vključno z ukrepi, ki jih je treba uvesti glede prekinitve zdravljenja s felodipinom. Odbor CHMP je podprl mnenje imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da ne vključi besedila „Pred začetkom zdravljenja s felodipinom je treba izključiti nosečnost/uvesti ustrezen kontracepcijski ukrep za preprečevanje nosečnosti“ v poglavje 4.6 usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila Plendil v EU.

Dogovorjeno je bilo naslednje končno besedilo: „Felodipin se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V predkliničnih študijah toksičnosti pri razmnoževanju so opazili učinke na razvoj ploda, ki so posledica farmakološke dejavnosti felodipina“.

Dojenje

Prvotno besedilo, ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal za usklajeno besedilo za dojenje v EU, je bilo „Felodipin je mogoče zaznati v materinem mleku. Kadar pa ga mater jemlje v terapevtskih odmerkih, ni verjetno, da bo vplival na dojenčka“. Odbor CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, naj dodatno utemelji ta stavek, oziroma če podatki niso na voljo, doda besedilo, da dojenje med zdravljenjem s felodipinom ni priporočljivo zaradi pomanjkanja podatkov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je skladno s prošnjo odbora CHMP spremenil besedilo: „Felodipin so zaznali v materinem mleku. Zaradi nezadostnih podatkov o morebitnem učinku na dojenčka se zdravljenje med dojenjem ne priporoča.“

Plodnost

Dogovorjeno je bilo naslednje besedilo:

Podatkov o učinkih felodipina na bolnikovo plodnost ni. V predkliničnih študijah razmnoževanja na podganah (glejte poglavje 5.3) so ugotovili učinke na razvoj ploda, pri odmerkih, podobnim terapevtskim, pa ni bilo nobenega učinka na plodnost.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Odbor CHMP je v skladu z usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila za amlodipin predlagal spremembo besedila v tem poglavju: „Felodipin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se pri bolniku, ki jemlje felodipin, pojavijo glavobol, navzea, omotica ali utrujenost, je lahko sposobnost reagiranja poslabšana. Previdnost se priporoča predvsem na začetku zdravljenja.“

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z zgoraj predlaganim besedilom.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Besedila v poglavju 4.8 so se razlikovala. Predlog za usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila v EU temelji na ključnem varnostnem profilu iz leta 2011 in CDS iz oktobra 2012. Spremembe so povezane z izbrisom nepotrebnih in zastarelih besedil, obliko preglednice in dodajanjem hipotenzije kot neželenega učinka na zdravilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izbris neželenih učinkov na zdravilo upravičil z empiričnimi Bayesovimi tehnikami rudarjenja podatkov, s katerimi je izračunal nesorazmernost na podlagi svoje globalne zbirke podatkov o varnosti. S to metodo je mogoče pridobiti empirično

Bayesovo geometrično povprečje (EBGM) z 90-odstotnim intervalom zaupanja (EB05 do EB95). Imetnik dovoljenja za promet je vrednost EB05 > 1,8 obravnaval kot morebitni signal, tj. o dogodku poročajo nesorazmerno pogosto v povezavi z zdravilom. Opravili so tudi iskanje po naboru podatkov v Sistemu za poročanje neželenih dogodkov (AERS) urada FDA in naboru podatkov Vigibase organizacije SZO. Na splošno je odbor CHMP menil, da je izjava o podlagi za izključitev neželenih dogodkov, vključenih v eno ali več nacionalnih besedil, sprejemljiva.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Odbor CHMP je podprl predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o manjši spremembi besedila poglavja 4.9 ključnega varnostnega profila in njeni vključitvi v usklajeno besedilo v vseh državah članicah EU. Odbor CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, naj doda informacije o tem, kdaj je treba opraviti izpiranje želodca.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Odbor CHMP je imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil, naj skrajša besedilo, povezano s farmakodinamičnimi lastnostmi, saj je vključevalo dele z omejeno klinično pomembnostjo ali dele, ki niso upravičeni s kliničnimi dokazi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z izbrisom delov, ki jih je predlagal odbor CHMP.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Besedila v poglavju 5.2 so se pri državah članicah razlikovala. V nekaterih državah članicah je manjkalo besedilo, povezano z absorpcijo, porazdelitvijo, presnovo in izločanjem. Odbor CHMP je potrdil mnenje imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede vključitve besedila CDS z nekaj spremembami, saj vsebuje vse farmakokinetične lastnosti felodipina.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal uporabo poglavja 5.3 CDS za poglavje o predkliničnih podatkih usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila za felopidin v EU, saj besedilo temelji na trenutni predklinični nomenklaturi. Odbor CHMP je predlagal nekaj dodatnega besedila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vključil informacije, povezane s predkliničnimi podatki, in dodal posledično besedilo, da ni mogoče zagotovo izjaviti, da farmakološki učinki niso pomembni za človeka.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

V zaključku je CHMP na podlagi ocene predloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in odgovorov ter po razpravi odbora potrdil usklajene sklope dokumentov z informacijami o zdravilu Plendil in povezana imena.

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo;
- odbor je na na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave ocenil povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom;

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo podani v Prilogi III za zdravilo Plendil in povezana imena (glejte Prilogo I).