

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της
άδειας κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Plendil και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Η φελοδιπίνη είναι αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου τύπου διυδροπυριδίνης (ανταγωνιστής ασβεστίου) και ενδείκνυται για τη ρύθμιση της υπέρτασης. Σε ορισμένες χώρες ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της σταθερής στηθάγχης.

Το Plendil εγκρίθηκε αρχικά στη Δανία στις 16 Μαρτίου 1987, ως δισκίο άμεσης αποδέσμευσης. Το εν λόγω σκεύασμα είχε κυκλοφορήσει μόνο στην Αυστραλία και ήταν διαθέσιμο έως το 1994. Σήμερα, το Plendil διατίθεται παγκοσμίως ως δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης για χορήγηση από το στόμα (εκτός από την Ιαπωνία όπου κυκλοφορεί άλλο δισκίο άμεσης αποδέσμευσης). Στην Ευρώπη, το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης εγκρίθηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 1987 και κυκλοφόρησε για πρώτη φορά το 1988 στη Δανία. Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης διατίθεται σε τρεις περιεκτικότητες (2,5mg, 5mg και 10mg).

Το Plendil έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στις ακόλουθες χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ): Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Γαλλία, Γερμανία, Δανία, Ελλάδα, Εσθονία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία, Ισλανδία, Ισπανία, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Κροατία, Κύπρος, Λετονία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Νορβηγία, Ουγγαρία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σουηδία, Τσεχική Δημοκρατία και Φινλανδία.

Η διατύπωση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) του Plendil συμφωνήθηκε μετά την ολοκλήρωση τριών ευρωπαϊκών διαδικασιών:

- διαδικασία συνεργασίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό UK/W/002/pdWS/001 δυνάμει του άρθρου 45, η οποία ολοκληρώθηκε στις 15 Οκτωβρίου 2009
- έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) SK/H/PSUR/0006/001 (από 1η Ιανουαρίου 2007 έως 31η Δεκεμβρίου 2011), η οποία ολοκληρώθηκε στις 20 Οκτωβρίου 2011 με συμφωνία ως προς τη βασική εικόνα ασφάλειας (CSP)
- ΕΠΠΑ SK/H/PSUR/0006/002 (από 1η Ιανουαρίου 2010 έως 31η Δεκεμβρίου 2012), η οποία ολοκληρώθηκε στις 4 Δεκεμβρίου 2013 και στην οποία δεν προτάθηκαν τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος.

Λόγω των αποκλιουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Plendil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, τα εν λόγω προϊόντα συμπεριλήφθηκαν στον κατάλογο προϊόντων των οποίων η ΠΧΠ χρήζει εναρμόνισης, βάσει αιτήματος της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh). Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στην γραμματεία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων/ Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (EMA/CHMP) την εκκίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών του προϊόντος για τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις πληροφορίες του προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ. Στις 14 Οκτωβρίου 2013 πραγματοποιήθηκε συνεδρίαση, η οποία προηγήθηκε της διαδικασίας παραπομπής, μεταξύ του EMA και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Η CHMP απέστειλε στον ΚΑΚ κατάλογο ερωτήσεων, επισημαίνοντας τις παραγράφους των ΠΧΠ των προϊόντων όπου παρατηρούνται αποκλίσεις.

Στη συνέχεια συνοψίζονται τα βασικά σημεία που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της εναρμόνισης των διαφόρων παραγράφων της ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Plendil ενδείκνυται για:

- την υπέρταση και
- τη σταθερή στηθάγχη.

Η διατύπωση για την υπέρταση διέφερε σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ. Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ να χρησιμοποιηθεί η λέξη «υπέρταση» στη διατύπωση της συγκεκριμένης ένδειξης.

Όσον αφορά την ένδειξη «σταθερή στηθάγχη» παρατηρήθηκαν αρκετές αποκλίσεις μεταξύ των διαφόρων κρατών μελών, όπως «σταθερή στηθάγχη και αγγειοσπαστική στηθάγχη (τύπου Prinzmetal)», «Προφύλαξη από στηθάγχη (σταθερή και αγγειοσπαστική)», «Στηθάγχη» και «Σταθερή στηθάγχη οφειλόμενη σε κόπωση. Το Plendil μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με βήτα αποκλειστή. Το Plendil μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της αγγειοσπαστικής στηθάγχης (τύπου Prinzmetal)». Ο ΚΑΚ πρότεινε να μην συμπεριληφθεί η ένδειξη της αγγειοσπαστικής στηθάγχης στην εναρμονισμένη ΠΧΠ. Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διερευνήσει περαιτέρω το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τη φελοδιπίνη και τους διυδροπυριδινικούς αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου προκειμένου να τεκμηριώσει την ένδειξη της αγγειοσπαστικής στηθάγχης, δεδομένου ότι επί του παρόντος οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου αναφέρονται με πρόδηλο τρόπο στην εν λόγω ένδειξη. Τα αποτελέσματα των μελετών που διενεργήθηκαν με τη φελοδιπίνη για τη θεραπεία της αγγειοσπαστικής στηθάγχης καταδεικνύουν επίδραση, καθώς παρατηρείται βελτίωση στα συμπτώματα της στηθάγχης και μείωση ή υποχώρηση των παροδικών ανασπάσεων του διαστήματος ST κατά την πρόκληση υπεραερισμού ή τη συστημική πρόκληση εργονοβίνης. Ωστόσο, πέρα από τις αναφερόμενες δοκιμές, δεν βρέθηκαν σημαντικές δημοσιεύσεις, με αποτέλεσμα το συνολικό διαθέσιμο υλικό σε ό,τι αφορά τη χρήση της φελοδιπίνης στην αγγειοσπαστική στηθάγχη να προκύπτει από 30 περίπου ασθενείς. Η συνολική δημοσιευμένη εμπειρία της χρήσης της φελοδιπίνης στην αγγειοσπαστική στηθάγχη και οι σωρευμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια δεν επαρκούν για τον καθορισμό μιας αξιόπιστης σχέσης οφέλους-κινδύνου. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φελοδιπίνης στη συγκεκριμένη ένδειξη είναι σε μεγάλο βαθμό ελλιπή και ο ΚΑΚ δεν συζήτησε τη δυνατότητα παρέκτασης των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από άλλες διυδροπυριδίνες στην εν λόγω ένδειξη. Συνεπώς, η CHMP συμφωνεί με τη δήλωση του ΚΑΚ ότι, παρόλο που η ένδειξη της αγγειοσπαστικής στηθάγχης είναι μια πάθηση για την οποία οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας συνιστούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής τη χρήση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου όπως η φελοδιπίνη, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί ένδειξη για την αγγειοσπαστική στηθάγχη.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στην παράγραφο 4.2 μεταξύ των κρατών μελών. Οι αποκλίσεις αφορούσαν την ένδειξη, τις συστάσεις σχετικά με τη μέγιστη ημερήσια δόση και τη σταδιακή μείωση της δόσης. Επίσης, παρατηρήθηκαν διαφορές σε ό,τι αφορά τις συστάσεις για τις ειδικές ομάδες πληθυσμών, συγκεκριμένα για ηλικιωμένους και παιδιατρικούς ασθενείς, για περιπτώσεις νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας και για τη χορήγηση του φαρμάκου με/χωρίς τροφή.

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ να χρησιμοποιηθεί ως εναρμονισμένο κείμενο το κείμενο της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP), με διαγραφή του κειμένου που δεν περιλαμβάνεται στο αναφερόμενο έγγραφο.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στην παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ.

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διατυπώσει σχόλια σχετικά με τις ακόλουθες αντενδείξεις: εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τους 6 τελευταίους μήνες, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια,

κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) $30 < \text{ml/min}$, κρεατινίνη $> 1,8 \text{ mg/dl}$), σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία/κίρρωση του ήπατος, γυναίκες/βρέφη που θηλάζουν και θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

Η CHMP αποδέχτηκε την πρόταση του ΚΑΚ να υιοθετήσει ως εναρμονισμένο κείμενο τις αντενδείξεις: εγκυμοσύνη, υπερευαισθησία στη φελοδιπίνη ή «σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1», μη αντιρροπούμενη (decompensated) καρδιακή ανεπάρκεια, αντί της μη αντισταθμιζόμενης (uncompensated) καρδιακής ανεπάρκειας που ίσχυε ως σήμερα, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, αιμοδυναμική απόφραξη καρδιακών βαλβίδων και δυναμική απόφραξη καρδιακής ροής.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ. Ορισμένα κράτη μέλη παρέλειπαν κείμενο της CSP ενώ άλλα κράτη μέλη συμπεριελάμβαναν διαφορετικό κείμενο.

Δεδομένου ότι η διόγκωση των ούλων είναι γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με φελοδιπίνη και μπορεί να προλαμβάνεται μέσω της καλής στοματικής υγιεινής, η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ να συμπεριλάβει στην παράγραφο 4.4 της εναρμονισμένης στην ΕΕ ΠΧΠ για το Plendil την προειδοποίηση «σε ασθενείς με έντονη ουλίτιδα/περιοδοντίτιδα έχει αναφερθεί μέτρια διόγκωση των ούλων».

Η χρήση του φαρμάκου σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4 διατυπώνεται καλύτερα στις παραγράφους 4.5 και 5.2 της πρότασης του ΚΑΚ για την εναρμόνιση της ΠΧΠ του Plendil στην ΕΕ. Κατά συνέπεια, η CHMP θεώρησε αναγκαίο να συμπεριλάβει στην παράγραφο 4.4 το ακόλουθο κείμενο, με παραπομπή στην παράγραφο 4.5:

«Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που επάγουν ή αναστέλλουν σε ισχυρό βαθμό τα ένζυμα CYP3A4 οδηγεί σε εκτενή μείωση ή αύξηση των επιπέδων φελοδιπίνης στο πλάσμα, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγονται τέτοιου είδους συνδυασμοί (βλ. παράγραφο 4.5)».

Πέραν της ανάγκης συμπερίληψης της προειδοποίησης ότι «η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φελοδιπίνης στη θεραπεία των έκτακτων υπερτασικών περιστατικών δεν έχουν μελετηθεί» λόγω των ελλειπών αποδείξεων σε σχέση με τη χρήση της φελοδιπίνης στα έκτακτα υπερτασικά περιστατικά και πέραν της ανάγκης εναρμόνισης με τις πληροφορίες προϊόντος της αμλοδιπίνης, οι εισηγητές κρίνουν αναγκαία και τη διατύπωση της προειδοποίησης, όπως αυτή προτείνεται στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων.

Τέλος, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ την προσθήκη προειδοποίησης σχετικά με το καστορέλαιο. Οι πληροφορίες σχετικά με το καστορέλαιο παρατίθενται στην παράγραφο 2 και στην παράγραφο 6 του προτεινόμενου εναρμονισμένου κειμένου της ΠΧΠ και ο ΚΑΚ είναι της γνώμης ότι η ποσότητα του καστορέλαιου ως εκδόχου των δισκίων Plendil είναι πολύ μικρή για να προκαλέσει κάποια ενέργεια, εκτός από πιθανή υπερευαισθησία, η οποία υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος θεωρείται αντένδειξη. Ο ΚΑΚ συμφώνησε και προέβη στην εξής προσθήκη: «Το Plendil περιέχει καστορέλαιο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχικές ενοχλήσεις και διάρροια».

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Για την παράγραφο 4.5, ο ΚΑΚ πρότεινε τη χρήση του κειμένου της CSP, με μία προσθήκη και μία διαγραφή σύμφωνα με το βασικό δελτίο δεδομένων (CDS). Η διατύπωση της συγκεκριμένης παραγράφου διέφερε μεταξύ των ΠΧΠ της ΕΕ. Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να προσθέσει δηλώσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αυξημένη συγκέντρωση της φελοδιπίνης στο πλάσμα

και τις αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε μειωμένη συγκέντρωση της φελοδιπίνης στο πλάσμα. Πραγματοποιήθηκαν οι ανάλογες αλλαγές.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στη διατύπωση της παραγράφου 4.6.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε στη CHMP τεκμηρίωση των λόγων για τους οποίους η δήλωση «Οι μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα κατέδειξαν επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας» δεν πρέπει να συμπεριληφθεί στην εναρμονισμένη ΠΧΠ του Plendil στην ΕΕ. Τα ευρήματα των μελετών αναπαραγωγής δεν παρέχουν αποδείξεις άμεσης εμβρυοτοξικότητας. Ο ΚΑΚ έκρινε ότι τα ευρήματα σχετικά με την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε κουνέλια και οι συνέπειες του παρατεταμένου τοκετού σε αρουραίους οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της φελοδιπίνης. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να συμπεριλάβει τη δήλωση *«Σε μη κλινικές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, οι οποίες θεωρείται ότι οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της φελοδιπίνης».*

Εγκυμοσύνη

Σε ό,τι αφορά την πρόταση *«Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φελοδιπίνη πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης / πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα για την πρόληψη της εγκυμοσύνης»*, κατά την παρακολούθηση της ασφάλειας του Plendil ο ΚΑΚ δεν διαπίστωσε υπερβολικές ή αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά την γονιμότητα ή την κύηση. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της κύησης το έμβρυο τρέφεται από τον λεκιθικό ασκό και, ως εκ τούτου, δεν εκτίθεται στη φελοδιπίνη που προσλαμβάνεται από τη μητέρα. Η υποκειμενική διαπίστωση της κύησης λαμβάνει συνήθως χώρα κατά το τέλος της εν λόγω περιόδου. Σε ανάλογες καταστάσεις οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητούν ιατρική συμβουλή, πρέπει δε να εξετάζονται όλες οι δυνατές θεραπείες, περιλαμβανομένης της διακοπής της θεραπείας φελοδιπίνης. Η CHMP ενέκρινε τη θέση του ΚΑΚ να μην συμπεριλάβει την πρόταση *«Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φελοδιπίνη πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης / πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα για την πρόληψη της εγκυμοσύνης»* στην παράγραφο 4.6 της εναρμονισμένης σε επίπεδο ΕΕ ΠΧΠ για το Plendil.

Το τελικό εγκεκριμένο κείμενο έχει ως εξής: «Η φελοδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε μη κλινικές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, οι οποίες θεωρείται ότι οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της φελοδιπίνης».

Θηλασμός

Η αρχική πρόταση του ΚΑΚ για την εναρμονισμένη στην ΕΕ διατύπωση για τον θηλασμό ήταν *«Η φελοδιπίνη ανιχνεύεται στο γάλα θηλασμού. Ωστόσο, όταν λαμβάνεται σε θεραπευτικές δόσεις από τη θηλάζουσα μητέρα δεν είναι πιθανό να επηρεάσει το βρέφος»*. Η CHMP κάλεσε τον ΚΑΚ να τεκμηριώσει περαιτέρω τη συγκεκριμένη πρόταση ή, σε περίπτωση μη διαθέσιμων δεδομένων, να προσθέσει ότι λόγω έλλειψης δεδομένων δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φελοδιπίνη. Ο ΚΑΚ επαναδιατύπωσε το κείμενο σύμφωνα με τις απαιτήσεις της CHMP ως εξής *«Η φελοδιπίνη έχει ανιχνευθεί στο γάλα θηλασμού και, λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με την πιθανή επίδραση στο βρέφος, η θεραπεία δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού»*.

Γονιμότητα

Συμφωνήθηκε η ακόλουθη διατύπωση:

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φελοδιπίνης στη γονιμότητα των ασθενών. Σε μη κλινική μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα που διενεργήθηκε σε αρουραίους

(βλ. παράγραφο 5.3) παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα με τη λήψη δόσεων που αντιστοιχούν στις θεραπευτικές δόσεις.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Για τη συγκεκριμένη παράγραφο, η CHMP πρότεινε εναλλακτικό κείμενο σύμφωνο προς την εναρμονισμένη ΠΧΠ της αμλοδιπίνης: *«Η φελοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν φελοδιπίνη παρουσιάσουν πονοκέφαλο, ναυτία, ζάλη ή κόπωση, ενδέχεται να επηρεαστεί η ικανότητα αντίδρασής τους. Συνιστάται προσοχή ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας».*

Ο ΚΑΚ συμφώνησε με την ως άνω προτεινόμενη διατύπωση.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στη διατύπωση της παραγράφου 4.8. Η πρόταση για την εναρμονισμένη σε επίπεδο ΕΕ ΠΧΠ βασίζεται στη CPS του 2011 και στο CDS του Οκτωβρίου του 2012. Οι τροποποιήσεις αφορούν τη διαγραφή περιπτώσεων και παρωχημένων διατυπώσεων, τη μορφοποίηση των πινάκων και την προσθήκη της υπότασης ως ανεπιθύμητης ενέργειας του φαρμάκου.

Ο ΚΑΚ, με χρήση εμπειρικών Μπεϋζιανών μεθόδων εξόρυξης δεδομένων για τον υπολογισμό δυσανάλογων βαθμολογιών από την παγκόσμια βάση δεδομένων ασφαλείας του, τεκμηρίωσε τη διαγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου. Από τη συγκεκριμένη μέθοδο προκύπτει η μέση εμπειρική Μπεϋζιανή γεωμετρική τιμή (EBGM) με διάστημα εμπιστοσύνης 90% (EB05 έως EB95). Ο ΚΑΚ έκρινε την τιμή EB05 >1,8 πιθανή ένδειξη, δηλαδή ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρεται δυσανάλογα συχνά σε ό,τι αφορά το συγκεκριμένο φάρμακο. Διενεργήθηκαν επίσης έρευνες στη βάση δεδομένων του Συστήματος Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Vigibase WHO). Συνολικά, οι λόγοι της μη συμπερίληψης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που περιλαμβάνονταν σε ένα ή σε κάποια εθνικά κείμενα κρίθηκαν βάσιμοι από τη CHMP.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ περί ελάσσονος επαναδιατύπωσης της παραγράφου 4.9 της CSP και χρήσης αυτής ως εναρμονισμένου κειμένου στα κράτη μέλη της ΕΕ. Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να προσθέσει πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο κατά τον οποίο πρέπει να διενεργείται γαστρική πλύση.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να συμπύξει το κείμενο σχετικά με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες δεδομένου ότι περιλαμβάνει μέρη περιορισμένης κλινικής σημασίας ή μέρη τα οποία δεν θεωρούνταν κλινικά τεκμηριωμένα. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να αφαιρέσει τα προτεινόμενα από τη CHMP μέρη.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η διατύπωση της παραγράφου 5.2 διέφερε μεταξύ των κρατών μελών. Ορισμένα κράτη μέλη δεν περιελάμβαναν κείμενο σχετικά με την απορρόφηση, τον μεταβολισμό, την κατανομή και την αποβολή. Η CHMP ενέκρινε την γνώμη του ΚΑΚ να υιοθετηθεί το κείμενο του βασικού δελτίου δεδομένων με ορισμένες τροποποιήσεις, δεδομένου ότι καλύπτει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φελοδιπίνης.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Για την προκλινική παράγραφο της εναρμονισμένης στην ΕΕ ΠΧΠ της φελοδιπίνης ο ΚΑΚ πρότεινε τη χρήση της παραγράφου 5.3 του βασικού δελτίου δεδομένων, καθώς το κείμενο βασίζεται στην ισχύουσα μη κλινική ονοματολογία. Η CHMP ζήτησε ορισμένες πρόσθετες διατυπώσεις. Ο ΚΑΚ συμπεριέλαβε τις πληροφορίες σχετικά με τα προκλινικά δεδομένα, καθώς και επακόλουθο κείμενο στο οποίο αναφέρεται ότι για τις φαρμακολογικές επιδράσεις δεν μπορεί να δηλωθεί με βεβαιότητα ότι δεν αφορούν τον άνθρωπο.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση της πρότασης και των απαντήσεων του ΚΑΚ και κατόπιν των συζητήσεων της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών του προϊόντος για το Plendil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους.

Εκτιμώντας ότι

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αξιολογήθηκαν βάσει της τεκμηρίωσης που υποβλήθηκε και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής

η CHMP εισηγήθηκε για το Plendil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III.