

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini  
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

**Riassunto generale della valutazione scientifica di Plendil e denominazioni associate** (Vedere Allegato I)

La felodipina è un bloccante dei canali del calcio (calcio-antagonista) diidropiridinico, indicata per il controllo dell'ipertensione e, in molti paesi, anche per il trattamento dell'angina pectoris stabile.

Plendil è stato originariamente approvato per l'immissione in commercio in Danimarca, il 16 marzo 1987, come compressa a rilascio immediato. Questa formulazione è stata disponibile fino al 1994, sebbene fosse stata immessa sul mercato solo in Australia. Oggi Plendil è disponibile a livello mondiale per somministrazione orale sotto forma di compressa a rilascio prolungato (eccetto in Giappone, in cui è in commercio un'altra compressa a rilascio immediato). In Europa la compressa a rilascio prolungato è stata approvata per la prima volta nel dicembre 1987 e la prima immissione in commercio è avvenuta in Danimarca nel 1988. La compressa a rilascio prolungato è disponibile in tre dosaggi: 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

Plendil è stato approvato tramite procedure nazionali nei seguenti paesi dello Spazio economico europeo (SEE): Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Croazia, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica Ceca, Regno Unito, Romania, Slovacchia, Spagna, Svezia e Ungheria.

Sono state completate tre procedure europee, che hanno condotto a una dicitura concordata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 Procedura di condivisione del lavoro su questioni pediatriche ai sensi dell'articolo 45, completata il 15 ottobre 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) (dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2009), completato il 20 ottobre 2011 con profilo di sicurezza essenziale (*Core Safety Profile*, CSP) concordato.
- SK/H/PSUR/0006/002, PSUR (dal 1 gennaio 2010 al 31 dicembre 2012), completato il 4 dicembre 2013 senza proposta di modifiche alle informazioni sul prodotto.

A causa delle decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione di Plendil e denominazioni associate, questi medicinali sono stati inseriti nell'elenco dei prodotti per l'armonizzazione dell'RCP, richiesto dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMD(h)). La Commissione europea ha notificato al segretario dell'Agenzia europea per i medicinali/Comitato per i medicinali per uso umano (EMA/CHMP) un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di appianare le divergenze tra le informazioni sui prodotti sopra citati autorizzate a livello nazionale e quindi armonizzare tali informazioni in tutta l'UE. Il 14 ottobre 2013 si è tenuto un incontro pre-deferimento tra l'EMA e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il CHMP ha sottoposto un elenco di domande al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, evidenziando i paragrafi dell'RCP dei medicinali che presentavano divergenze.

Di seguito sono riassunti i principali punti trattati per l'armonizzazione dei diversi paragrafi dell'RCP.

### Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Plendil è indicato per:

- ipertensione;
- angina pectoris stabile.

La dicitura per l'ipertensione era divergente in tutti gli Stati membri dell'UE. Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di usare "ipertensione" come dicitura per questa indicazione.

Per l'indicazione "angina pectoris stabile" vi erano numerose divergenze. I diversi Stati membri riportavano "angina pectoris stabile e angina vasospastica (variante dell'angina di Prinzmetal)", "profilassi dell'angina pectoris (forma stabile e vasospastica)", "angina pectoris" e "angina pectoris da sforzo stabile; Plendil può essere somministrato in monoterapia o associato a un beta-bloccante. Plendil può essere usato anche nel trattamento dell'angina vasospastica (di Prinzmetal)". Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di non includere l'indicazione angina vasospastica nell'RCP armonizzato. Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di discutere ulteriormente la totalità dei dati disponibili sulla felodipina e sui bloccanti dei canali del calcio diidropiridinici, al fine di corroborare l'indicazione di angina vasospastica, dato che attualmente i bloccanti dei canali del calcio sono in una posizione di primo piano per questa indicazione. I risultati degli studi condotti sulla felodipina nell'angina vasospastica evidenziano un effetto sulla malattia, dal momento che si registrano miglioramenti dei sintomi dell'angina e una riduzione o scomparsa del sopraslivellamento transitorio del tratto ST nel test provocativo con iperventilazione o ergonovina sistemica. Tuttavia, al di fuori delle sperimentazioni citate, non sono state trovate pubblicazioni significative, limitando il materiale totale riportato sull'uso della felodipina nell'angina vasospastica a circa 30 pazienti. L'esperienza totale pubblicata in merito all'uso di felodipina nell'angina pectoris vasospastica e le informazioni sulla sicurezza accumulate sono insufficienti per definire un rapporto rischi/benefici affidabile. I dati sull'efficacia e sulla sicurezza di felodipina in questa specifica indicazione sono molto scarsi e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha discusso l'estrapolazione dei risultati ottenuti con altre diidropiridine in questa indicazione. Di conseguenza, il CHMP concorda con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sul fatto che, sebbene l'indicazione di angina vasospastica sia una condizione clinica in cui le attuali linee guida della Società europea di cardiologia raccomandano i bloccanti dei canali del calcio, come la felodipina, come trattamento di prima linea, un'indicazione per l'angina pectoris vasospastica non possa essere giustificata.

#### **Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione**

Il paragrafo 4.2 era divergente tra gli Stati membri. Tali divergenze erano dovute a differenze in indicazione, raccomandazione della dose giornaliera massima e riduzione graduale della dose. Vi erano anche discrepanze riguardo alle raccomandazioni per gruppi di popolazioni speciali, in particolare anziani e popolazione pediatrica, compromissione della funzione renale ed epatica e somministrazione con/senza cibo.

Il CHMP approva la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di adottare il testo del CSP come testo armonizzato, cancellando il testo non presente nel documento richiamato.

#### **Paragrafo 4.3 - Controindicazioni**

Sono state riscontrate divergenze nel paragrafo 4.3 dell'RCP.

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di commentare le seguenti controindicazioni: ictus nei 6 mesi precedenti, cardiomiopatia ipertrofica, blocco atrioventricolare di grado 2 e 3, grave compromissione della funzione renale (GFR < 30 ml/min, creatinina > 1,8 mg/dl), grave compromissione della funzione epatica/cirrosi epatica, donne durante l'allattamento/lattanti e trattamento con bloccanti dei canali del calcio.

Il CHMP ha accettato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di adottare le controindicazioni: gravidanza;ipersensibilità a felodipina o "ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1"; insufficienza cardiaca scompensata, anziché insufficienza cardiaca non compensata come

in precedenza; infarto miocardico acuto; angina pectoris instabile; ostruzione valvolare cardiaca emodinamicamente significativa e ostruzione dinamica dell'efflusso cardiaco, come testo armonizzato.

#### **Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Sono state riscontrate divergenze nel paragrafo 4.4 dell'RCP. In alcuni Stati membri mancava il testo del CSP e alcuni avevano un testo diverso.

Dato che l'iperplasia gengivale è una nota reazione avversa al trattamento con felodipina e può essere evitata con una buona igiene orale, il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di inserire l'avvertenza "in pazienti con pronunciata gengivite/periodontite è stata segnalata una lieve iperplasia gengivale", nel paragrafo 4.4 dell'RCP armonizzato a livello UE per Plendil.

L'uso in associazione a potenti inibitori o induttori del CYP3A4 è trattato in modo più adeguato nei paragrafi 4.5 e 5.2 dell'RCP armonizzato a livello UE per Plendil, proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il CHMP ritiene quindi necessario inserire il testo seguente nel paragrafo 4.4, incluso un rimando al paragrafo 4.5:

"La somministrazione concomitante di farmaci forti induttori o inibitori dell'enzima CYP3A4 provoca rispettivamente una notevole riduzione o un notevole aumento dei livelli plasmatici di felodipina. Pertanto, tale associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5)."

Inoltre, è stata inserita l'avvertenza: "L'efficacia e la sicurezza di felodipina nel trattamento delle emergenze ipertensive non sono state studiate", in considerazione dell'assenza di prove sull'uso di felodipina nelle emergenze ipertensive e in accordo con le informazioni sul prodotto di amlodipina i relatori ravvisano la necessità di inserire l'avvertenza come proposto nell'elenco delle questioni in sospeso.

Infine, il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiungere un'avvertenza riguardo all'olio di ricino. Le informazioni sull'olio di ricino sono riportate nel paragrafo 2 e nel paragrafo 6 del testo dell'RCP armonizzato proposto e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è del parere che la quantità di olio di ricino presente come eccipiente nelle compresse di Plendil sia troppo limitata per avere un qualsiasi effetto, salvo che per una possibile ipersensibilità, e l'ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale è una controindicazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è dichiarato d'accordo e ha inserito il testo "Plendil contiene olio di ricino, che può causare disturbi di stomaco e diarrea".

#### **Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per il paragrafo 4.5, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di utilizzare il testo del CSP, con un'aggiunta e una cancellazione secondo la scheda tecnica essenziale (*Core Data Sheet*, CDS). La dicitura per questo paragrafo era divergente tra i vari RCP a livello UE. Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di inserire dichiarazioni in merito alle interazioni che provocano un aumento della concentrazione plasmatica di felodipina e alle interazioni che provocano una diminuzione della concentrazione plasmatica di felodipina. Queste modifiche sono state concordate di conseguenza.

#### **Paragrafo 4.6 - Fertilità, gravidanza e allattamento**

La dicitura del paragrafo 4.6 era divergente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito al CHMP la giustificazione del motivo per cui la frase "Gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno dimostrato effetti di fetotossicità" non debba essere inserita nell'RCP armonizzato a livello UE per Plendil. I risultati degli studi sulla riproduzione non evidenziano una fetotossicità diretta. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che i risultati sullo sviluppo fetale nel coniglio, e le conseguenze di un prolungamento del tempo del parto nel

ratto, siano dovute all'azione farmacologica di felodipina. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concordato di inserire *"Negli studi preclinici di tossicità riproduttiva vi sono stati effetti sullo sviluppo fetale che si ritengono dovuti all'azione farmacologica di felodipina"*.

#### *Gravidanza*

Riguardo alla frase *"Prima di iniziare il trattamento con felodipina deve essere escluso lo stato di gravidanza/devono essere adottate idonee misure contraccettive per prevenire la gravidanza"*, il monitoraggio della sicurezza di Plendil da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha individuato un eccesso o un aumento di effetti avversi di natura correlata alla fertilità o alla gravidanza. Inoltre, durante le settimane iniziali di gravidanza, l'embrione viene nutrito dal sacco vitellino e, di conseguenza, non è esposto alla felodipina assunta dalla madre. Il riconoscimento soggettivo della gravidanza avviene di solito al termine di questo periodo. Si prevede che la paziente sia stata informata di consultare il medico in tale situazione e che tutti gli aspetti delle terapie siano considerati, incluse le azioni da intraprendere riguardo all'interruzione del trattamento con felodipina. Il CHMP ha approvato la posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di non inserire *"Prima di iniziare il trattamento con felodipina deve essere escluso lo stato di gravidanza/devono essere adottate idonee misure contraccettive per prevenire la gravidanza"* nel paragrafo 4.6 dell'RCP armonizzato a livello UE per Plendil.

La dicitura finale concordata è stata: *"Felodipina non deve essere somministrata durante la gravidanza. Negli studi preclinici di tossicità riproduttiva vi sono stati effetti sullo sviluppo fetale, che si ritengono dovuti all'azione farmacologica di felodipina"*.

#### *Allattamento*

La proposta iniziale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la dicitura armonizzata a livello UE sull'allattamento era *"Felodipina è rilevata nel latte materno. Tuttavia, nel caso in cui la madre assuma dosi terapeutiche durante l'allattamento, questo farmaco non influisce probabilmente sul lattante"*. Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di comprovare ulteriormente questa frase o, in caso di indisponibilità dei dati, di aggiungere che l'allattamento durante il trattamento con felodipina non è raccomandato a causa dell'assenza di dati. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riformulato il testo secondo le richieste del CHMP: *"Felodipina è stata rilevata nel latte materno e, a causa dell'insufficienza di dati sul potenziale effetto sul lattante, il trattamento non è raccomandato durante l'allattamento"*.

#### *Fertilità*

È stata concordata la dicitura seguente:

Non sono disponibili dati in merito agli effetti di felodipina sulla fertilità dei pazienti. In uno studio preclinico sulla riproduzione nel ratto (vedere paragrafo 5.3), vi sono stati effetti sullo sviluppo fetale, ma nessun effetto sulla fertilità, a dosi molto vicine a quella terapeutica.

#### **Paragrafo 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il CHMP ha proposto un testo alternativo, in linea con l'RCP armonizzato di amlodipina per questo paragrafo: *"Felodipina può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono felodipina soffrono di cefalea, nausea, capogiri o affaticamento, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento"*.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concordato con la dicitura sopra proposta.

#### **Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati**

La dicitura del paragrafo 4.8 era divergente. La proposta per l'RCP armonizzato a livello UE si basa sul CSP del 2011 e sulla CDS dell'ottobre 2012. Le modifiche si riferiscono alla cancellazione di diciture inutili e datate, al formato tabellare e all'aggiunta di ipotensione come reazione avversa al farmaco.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha giustificato la cancellazione delle reazioni avverse al farmaco, utilizzando le tecniche empiriche di estrazione dei dati bayesiane per calcolare i punteggi di sproporzionalità dalla banca dati sulla sicurezza globale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Questo metodo genera la media geometrica empirica bayesiana (*Empirical Bayesian Geometric Mean*, EBGM) con un intervallo di confidenza al 90% (da EB05 a EB95). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha considerato un  $EB05 > 1,8$  un possibile segnale, ossia l'evento è segnalato sproporzionatamente spesso in associazione a tale farmaco. Sono state condotte ricerche anche nella banca dati del sistema di segnalazione degli eventi avversi (*Adverse Event Reporting System*, AERS) dell'FDA e nella banca dati Vigibase dell'OMS. Nel complesso, la dichiarazione dei motivi per non inserire gli eventi avversi inclusi in uno o pochi testi nazionali è considerata accettabile dal CHMP.

#### **Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio**

Il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riguardo a una lieve riformulazione del paragrafo 4.9 del CSP e la sua implementazione come testo armonizzato negli Stati membri dell'UE. Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiungere informazioni riguardo alle occasioni in cui deve essere eseguita una lavanda gastrica.

#### **Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche**

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di abbreviare il testo relativo alle proprietà farmacodinamiche, poiché esso comprende parti di limitata rilevanza clinica o non ritenute giustificate dall'evidenza clinica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato di eliminare le parti suggerite dal CHMP.

#### **Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche**

La dicitura del paragrafo 5.2 era divergente tra gli Stati membri. In alcuni Stati membri mancava un testo in riferimento ad assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. Il CHMP ha avallato il parere del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sull'adozione del testo della CDS con alcune modifiche, poiché esso tratta le proprietà farmacocinetiche di felodipina.

#### **Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di utilizzare il paragrafo 5.3 della CDS per il paragrafo sui dati preclinici dell'RCP armonizzato a livello UE per felodipina, poiché il testo si basa sull'attuale nomenclatura preclinica. Il CHMP ha richiesto alcune diciture supplementari. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inserito le informazioni riguardo ai dati preclinici e ha aggiunto un successivo testo, per sottolineare l'impossibilità di affermare con certezza che gli effetti farmacologici non siano pertinenti per l'uomo.

#### **Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

In conclusione, sulla base della valutazione della proposta e delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in seguito alle discussioni del comitato, il CHMP ha adottato una serie armonizzata di documenti relativi alle informazioni sul prodotto di Plendil e denominazioni associate.

Considerato che

- il campo d'applicazione del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica all'interno del comitato;

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Plendil e denominazioni associate (vedere Allegato I).