

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- 12.
- 13.
- 14.

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la autorización de comercialización**

## Conclusiones científicas

15.

**Resumen general de la evaluación científica de Plendil y denominaciones asociadas** (ver anexo I)

16.

Felodipino es un antagonista del calcio (bloqueante de los canales del calcio) dihidropiridínico, indicado para el control de la hipertensión y, en muchos países, también para el tratamiento de la angina de pecho estable.

Plendil se aprobó para su comercialización por primera vez en Dinamarca el 16 de marzo de 1987, como comprimidos de liberación inmediata. Esta formulación estuvo disponible hasta 1994 y en ese intervalo solo se comercializó en Australia. Hoy en día, Plendil está disponible en todo el mundo para administración oral en forma de comprimidos de liberación prolongada (excepto en Japón, donde se comercializa en una presentación distinta de liberación inmediata). En Europa, los comprimidos de liberación prolongada se aprobaron por primera vez en diciembre de 1987 y se comercializaron por primera vez en Dinamarca en 1988. Se presentan en tres concentraciones distintas: 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

Plendil se ha aprobado por medio de procedimientos nacionales en los siguientes países del Espacio Económico Europeo (EEE): Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, República Checa, Rumanía, Reino Unido y Suecia.

Se han llevado a cabo tres procedimientos europeos para acordar el texto del Resumen de las Características del Producto (RCP) de Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001, división del trabajo pediátrico de conformidad con el artículo 45, finalizado el 15 de octubre de 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, IPS (1 de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2009), finalizado el 20 de octubre de 2011 con acuerdo sobre el perfil de seguridad básico (PSB).
- SK/H/PSUR/0006/002, IPS (1 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2012), finalizado el 4 de diciembre de 2013 sin cambios propuestos en la información sobre el producto.

Dadas las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros (EM) con respecto a la autorización de Plendil y denominaciones asociadas, estos productos se incluyeron en la lista de productos para la armonización del RCP, solicitada por el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh). La Comisión Europea notificó a la secretaría de la Agencia Europea de Medicamentos/Comité de Medicamentos de Uso Humano (EMA/CHMP) el establecimiento de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de solucionar las diferencias en las informaciones sobre el producto (IP) autorizadas por procedimientos nacionales para los productos antes mencionados y, en consecuencia, armonizarlas en toda la UE. El 14 de octubre de 2013 tuvo lugar un encuentro entre la EMA y el titular de la autorización de comercialización (TAC). El CHMP planteó al TAC una serie de preguntas sobre las partes del RCP en las que existían diferencias.

A continuación se resumen los principales puntos examinados para la armonización de las distintas secciones del RCP.

#### **Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas**

Plendil está indicado en la:

- hipertensión;
- angina de pecho estable.

El texto relativo a la hipertensión no coincidía en todos los EM de la UE. El CHMP respaldó la propuesta del TAC de utilizar el término «hipertensión» para esta indicación.

Para la indicación «angina de pecho estable» se encontraron varias divergencias. Los distintos EM utilizaban «angina de pecho estable y angina vasoespástica (variante de la angina de Prinzmetal)», «profilaxis de la angina de pecho (formas estables y vasoespásticas)», «angina de pecho» y «angina de esfuerzo estable; Plendil puede administrarse en monoterapia o combinado con un betabloqueante. Plendil puede utilizarse también para tratar la angina vasoespástica (de Prinzmetal)». El TAC propuso no incluir la indicación de angina vasoespástica en el RCP armonizado. El CHMP solicitó al TAC un análisis más exhaustivo de todos los datos disponibles sobre felodipino y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos para respaldar la indicación de angina vasoespástica, ya que actualmente los antagonistas del calcio ocupan un lugar destacado en esta indicación. Los resultados de los estudios realizados con felodipino en la angina vasoespástica demuestran un efecto sobre la enfermedad, con mejora de los síntomas de la angina y disminución o desaparición de las elevaciones transitorias del segmento ST en hiperventilación o provocación sistémica con ergometrina. Sin embargo, fuera de los ensayos de referencia no se han encontrado publicaciones significativas y todo el material comunicado sobre el uso de felodipino en la angina vasoespástica se reduce a unos 30 pacientes. Las experiencias publicadas sobre felodipino en la angina vasoespástica y la información sobre seguridad acumulada son, en conjunto, demasiado limitadas como para definir una relación beneficio/riesgo sólida. Los datos sobre eficacia y seguridad específicos de felodipino en esta indicación son muy escasos y el TAC no ha analizado la extrapolabilidad de los resultados obtenidos con otras dihidropiridinas en esta indicación. En consecuencia, el CHMP estuvo de acuerdo con el TAC en que, aunque la angina vasoespástica es un trastorno para el cual las directrices clínicas actuales de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de antagonistas del calcio como felodipino como primera línea de tratamiento, no puede justificarse una indicación en la angina vasoespástica.

#### **Sección 4.2 - Posología y forma de administración**

La sección 4.2 no coincidía entre los EM. Las divergencias se debían a diferencias en la indicación, la recomendación posológica máxima diaria y el ajuste descendente de la dosis. También se encontraron diferencias en las recomendaciones para grupos especiales de población como los pacientes de edad avanzada y los pacientes pediátricos, los pacientes con insuficiencia renal y hepática, y respecto a la administración con o sin alimentos.

El CHMP apoya la propuesta del TAC de adoptar el texto del PSB como el texto armonizado, suprimiendo el texto que no figure en dicho documento.

#### **Sección 4.3 - Contraindicaciones**

Se encontraron divergencias en la sección 4.3 del RCP.

El CHMP pidió al TAC que aclarase las siguientes contraindicaciones: accidente cerebrovascular en los 6 meses anteriores, miocardiopatía hipertrófica, bloqueo auriculoventricular de grados 2 y 3, insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min, creatinina > 1,8 mg/dl), insuficiencia hepática graves/cirrosis hepática, mujeres/niños lactantes y tratamiento con antagonistas del calcio.

El CHMP aceptó la propuesta del TAC de adoptar las siguientes contraindicaciones: embarazo; hipersensibilidad a felodipino, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; insuficiencia cardíaca descompensada, en lugar de insuficiencia cardíaca no compensada, como se indicaba anteriormente; infarto agudo de miocardio; angina de pecho inestable; obstrucción de las válvulas cardíacas hemodinámicamente significativa y obstrucción del flujo cardíaco dinámico, como texto armonizado.

#### **Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se encontraron divergencias en la sección 4.4 del RCP. En algunos EM faltaba texto del PSB y en otros EM el texto era distinto.

Teniendo en cuenta que el aumento gingival es una de las reacciones adversas conocidas al tratamiento con felodipino y que puede prevenirse mediante una cuidadosa higiene dental, el CHMP aceptó la propuesta del TAC de incluir en la sección 4.4 del RCP armonizado para la UE de Plendil la advertencia siguiente: «Se ha notificado un leve aumento gingival en pacientes con gingivitis o periodontitis pronunciadas».

El uso junto con inhibidores o inductores potentes de la enzima CYP3A4 se aborda más específicamente en las secciones 4.5 y 5.2 de la propuesta del TAC para un RCP armonizado para la UE de Plendil. El CHMP considera, por tanto, que es necesario incluir el texto siguiente en la sección 4.4, con una referencia a la sección 4.5:

«La administración concomitante de fármacos inhibidores o inductores potentes de la enzima CYP3A4 puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de felodipino, respectivamente, de forma considerable. Por tanto, tales combinaciones deben evitarse (ver sección 4.5)».

En vista de la falta de pruebas que avalen el uso de felodipino en las urgencias hipertensivas, y de acuerdo con la información sobre el producto de amlodipino, los ponentes han considerado necesario, además de la advertencia «No se ha estudiado la eficacia y seguridad de felodipino en el tratamiento de las urgencias hipertensivas», incluir también la advertencia tal como se propone en la lista de cuestiones pendientes.

Por último, el CHMP solicitó al TAC que añadiera una advertencia respecto al aceite de ricino. La información sobre el aceite de ricino se facilita en la sección 2 y la sección 6 del texto propuesto para el RCP armonizado; el TAC considera que el aceite de ricino utilizado como excipiente en los comprimidos de Plendil se encuentra en una concentración demasiado baja como para provocar algún efecto, excepto por una posible hipersensibilidad, y la hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto es en sí misma una contraindicación. El TAC estuvo de acuerdo e incluyó la advertencia siguiente: «Plendil contiene aceite de ricino, que puede producir molestias de estómago y diarrea».

#### **Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El TAC propuso utilizar en la sección 4.5 el texto del PSB, con adiciones o supresiones según la ficha de información básica (FIB). El texto de esta sección difería en los distintos RCP de la UE. El CHMP solicitó al TAC que insertase texto relativo a las interacciones que pueden provocar un aumento de la concentración plasmática de felodipino y las interacciones que pueden provocar una disminución de la misma. Tales cambios se acordaron en consecuencia.

#### **Sección 4.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia**

El texto de la sección 4.6 no coincidía.

El TAC facilitó al CHMP la justificación del motivo por el cual la frase «Los estudios de toxicidad para la reproducción han demostrado efectos fetotóxicos» no se debería incluir en el RCP armonizado para la UE de Plendil. Los resultados de los estudios de reproducción no demuestran una fetotoxicidad directa. El TAC considera que los resultados sobre el desarrollo fetal en conejos y las consecuencias de la prolongación del parto en ratas se deben a la acción farmacológica de felodipino. El TAC aceptó incluir la siguiente advertencia: *«En los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva se han observado efectos sobre el desarrollo fetal que se consideran debidos a la acción farmacológica de felodipino».*

##### *Embarazo*

Respecto a la frase *«Debe excluirse un posible embarazo antes de comenzar el tratamiento con felodipino/deben adoptarse métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo»*, en los estudios de farmacovigilancia de Plendil realizados por el TAC no se ha encontrado un aumento del número o la intensidad de los efectos adversos relacionados con la fertilidad o el embarazo. Además, durante las primeras semanas del embarazo, el embrión se alimenta del saco vitelino y, por tanto, no está expuesto al felodipino que tome la madre. El reconocimiento subjetivo del embarazo suele producirse al final de este periodo. Es de esperar que se haya informado a la paciente de que, en tal situación, debe consultar a un médico, y que se valoren todos los aspectos terapéuticos, incluyendo las medidas con respecto a la interrupción del tratamiento con felodipino. El CHMP estuvo de acuerdo con la postura del TAC de no incluir la frase *«Debe excluirse un posible embarazo antes de comenzar el tratamiento con felodipino/deben adoptarse métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo»* en la sección 4.6 del RCP armonizado para la UE de Plendil.

El texto final acordado es el siguiente: *«Felodipino no debe utilizarse durante el embarazo. En los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva se han observado efectos sobre el desarrollo fetal que se consideran debidos a la acción farmacológica de felodipino».*

##### *Lactancia*

La propuesta inicial del TAC para el texto armonizado en la UE sobre el embarazo era *«Felodipino se excreta en la leche materna, pero si se administra a la madre lactante en dosis terapéuticas, es improbable que afecte al lactante».* El CHMP solicitó al TAC que aportase más datos para respaldar esta frase y, en caso de que no hubiera datos disponibles, debía añadir que no era recomendable la lactancia durante el tratamiento con felodipino dada la falta de datos al respecto. El TAC volvió a redactar el texto conforme a la solicitud del CHMP, de la siguiente manera: *«Felodipino se excreta en la leche materna y, debido a que los datos sobre el posible efecto para el lactante son insuficientes, no se recomienda el tratamiento durante la lactancia».*

##### *Fertilidad*

Se acordó el texto siguiente:

No hay datos clínicos sobre los efectos de felodipino sobre la fertilidad del paciente. En un estudio no clínico sobre reproducción en ratas (ver sección 5.3) se observaron efectos sobre el desarrollo fetal, pero no efectos sobre la fertilidad, a dosis equivalentes a las dosis terapéuticas en seres humanos.

#### **Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

El CHMP propuso un texto alternativo de acuerdo con el RCP armonizado de amlodipino para esta sección: *«Felodipino puede tener una influencia escasa o moderada sobre la capacidad para conducir y*

*utilizar máquinas. Si los pacientes que toman felodipino sufren cefalea, náuseas, mareos o fatiga, la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento».*

El TAC estuvo de acuerdo con el texto propuesto más arriba.

#### **Sección 4.8 – Reacciones adversas**

El texto de la sección 4.8 no coincidía. Las propuestas para el RCP armonizado para la UE se basan en el PSB de 2011 y la FIB de octubre de 2012. Las modificaciones se refieren a la supresión de texto innecesario y obsoleto, el formato de las tablas y la inclusión de la hipotensión como reacción adversa.

El TAC justificó la eliminación de reacciones adversas utilizando el método bayesiano empírico de prospección de datos para computar los valores desproporcionados de la base de datos de seguridad global del TAC. Este método genera la media geométrica bayesiana empírica con un intervalo de confianza del 90 % (EB05 a EB95). El TAC consideró una EB05 > 1,8 como una posible señal, es decir, el episodio se notifica como desproporcionado con frecuencia en asociación con ese fármaco. También se realizaron búsquedas en la base de datos del sistema de notificación de reacciones adversas de la FDA (AERS) y en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS. En general, el CHMP consideró aceptables los motivos señalados para no incluir los acontecimientos adversos que se recogen en uno o unos pocos textos nacionales.

#### **Sección 4.9 – Sobredosis**

El CHMP estuvo de acuerdo con la propuesta del TAC de realizar pequeños cambios en el texto de la sección 4.9 de la FIB y de aplicarlos al texto armonizado en todos los EM de la UE. El CHMP solicitó al TAC que añadiera información sobre las circunstancias en las que estaría indicado un lavado gástrico.

#### **Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas**

El CHMP solicitó al TAC que acortase el texto relativo a las propiedades farmacodinámicas, ya que incluye partes de escasa relevancia clínica o que se consideran no justificadas mediante pruebas clínicas. El TAC estuvo de acuerdo en eliminar las partes indicadas por el CHMP.

#### **Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas**

El texto de la sección 5.2 no coincidía entre los EM. Algunos EM no incluían información relativa a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación. El CHMP estuvo de acuerdo con la opinión del TAC de adoptar el texto de la FIB con algunas modificaciones, puesto que abarca las propiedades farmacocinéticas de felodipino.

#### **Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad**

El TAC propuso utilizar la sección 5.3 de la FIB para la sección de datos preclínicos del RCP armonizado de felodipino, ya que el texto se basa en la nomenclatura no clínica actual. El CHMP solicitó la adición de texto. El TAC incluyó la información relativa a los datos preclínicos, así como el correspondiente texto declarando que no puede determinarse con certeza que los efectos farmacológicos no sean relevantes para los seres humanos.

## **Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

En resumen, a partir de la evaluación de la propuesta y las respuestas del TAC, y tras los correspondientes debates internos en el seno del Comité, el CHMP aprobó los documentos armonizados de información sobre el producto de Plendil y denominaciones asociadas.

Considerando que

- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto,
- se ha evaluado el Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización, a partir de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto para Plendil y denominaciones asociadas (ver anexo I).