

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Plendil et noms associés (voir Annexe I)

La félodipine est un inhibiteur calcique de type dihydropyridine (antagoniste du calcium) indiqué dans le contrôle de l'hypertension et également, dans de nombreux pays, pour le traitement de l'angine de poitrine stable.

La mise sur le marché de Plendil a été initialement approuvée au Danemark le 16 mars 1987, sous forme de comprimé à libération immédiate. Cette formulation était disponible jusqu'en 1994, bien qu'elle ne fût commercialisée qu'en Australie. Aujourd'hui, Plendil est disponible dans le monde entier pour une administration orale sous forme de comprimés à libération prolongée (excepté au Japon, où un autre comprimé à libération immédiate est commercialisé). En Europe, le comprimé à libération prolongée a été approuvé pour la première fois en décembre 1987 et a d'abord été commercialisé au Danemark en 1988. Le comprimé à libération prolongée est disponible en trois dosages: 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

Plendil a été approuvé dans le cadre de procédures nationales dans les pays suivants de l'Espace économique européen (EEE): Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie et Suède.

Trois procédures européennes ont été menées à terme et ont abouti à un libellé convenu dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Plendil:

- procédure pédiatrique UK/W/002/pdWS/001 au titre de l'article 45, finalisée le 15 octobre 2009;
- PSUR SK/H/PSUR/0006/001 (du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2009), finalisé le 20 octobre 2011 avec un profil de sécurité principal (CSP, Core. Safety Profile) convenu;
- PSUR SK/H/PSUR/0006/002 (du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2012), finalisé le 4 décembre 2013 et dans lequel aucune modification des informations sur le produit n'a été proposée.

En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres (EM) concernant l'autorisation de Plendil et noms associés, ces produits ont été inscrits sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du RCP, demandée par le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)]. La Commission européenne a notifié à l'Agence européenne des médicaments/au secrétariat du comité des médicaments à usage humain (EMA/CHMP) une saisine officielle au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE afin de résoudre les divergences entre les informations sur le produit autorisées au niveau national pour les produits susmentionnés et, ainsi, de les harmoniser dans l'ensemble de l'UE. Un entretien de pré-saisine entre l'EMA et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) a eu lieu le 14 octobre 2013. Le CHMP a adressé une liste de questions au titulaire de l'AMM, indiquant les rubriques du RCP qui présentaient des divergences.

Les principaux points discutés pour l'harmonisation des différentes rubriques du RCP sont résumés ci-après.

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Plendil est indiqué pour le traitement de:

- l'hypertension;

- l'angine de poitrine stable.

Le libellé de l'hypertension divergeait entre les EM de l'UE. Le CHMP a approuvé la proposition du titulaire de l'AMM d'inclure «Hypertension» dans le libellé de cette indication.

Pour l'indication «angine de poitrine stable» plusieurs divergences ont été relevées. Les mentions suivantes ont été relevées dans les différents EM: «angine de poitrine stable et angine vasospastique (variante de l'angine de Prinzmetal)», «prophylaxie de l'angine de poitrine (formes stable et vasospastique)», «angine de poitrine» et «angine de poitrine d'effort stable; Plendil peut être administré en monothérapie ou associé à un bêtabloquant. Plendil peut également être utilisé dans le traitement de l'angine vasospastique (de Prinzmetal)». Le titulaire de l'AMM a proposé de ne pas inclure l'indication «angine vasospastique» dans le RCP harmonisé. Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM d'examiner plus en détail la totalité des données disponibles sur les inhibiteurs calciques de types félodipine et dihydropyridine pour étayer l'indication de traitement de l'angine vasospastique, étant donné que les inhibiteurs calciques occupent actuellement une position de premier plan pour cette indication. Les résultats des études réalisées sur la félodipine dans le traitement de l'angine vasospastique montrent un effet sur l'affection, puisque des améliorations des symptômes de l'angine et des réductions ou une disparition de l'élévation transitoire du segment ST lors d'épreuves de provocation par hyperventilation ou par administration d'ergonovine par voie systémique sont observées. Cependant, en dehors des essais référencés, aucune publication importante n'a été trouvée, ce qui limite le nombre total de cas rapportés sur l'utilisation de la félodipine dans le traitement de l'angine vasospastique à environ 30 patients. Le nombre total d'expériences publiées sur la félodipine dans le traitement de l'angine de poitrine vasospastique et les données de sécurité accumulées sont trop limités pour définir un rapport bénéfice/risque fiable. Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la félodipine spécifiquement dans cette indication sont très rares et le titulaire de l'AMM n'a pas examiné la capacité d'extrapolation des résultats obtenus avec d'autres dihydropyridines dans cette indication. En conséquence, le CHMP souscrit au point de vue du titulaire de l'AMM selon lequel, bien que l'angine vasospastique soit une affection pour laquelle les lignes directrices cliniques actuelles de la Société européenne de cardiologie recommandent les inhibiteurs calciques tels que la félodipine comme traitement de première ligne, une indication de traitement de l'angine de poitrine vasospastique ne peut pas être justifiée.

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

La rubrique 4.2 divergeait entre les EM. Les divergences étaient dues à des différences au niveau de l'indication, de la recommandation de la dose quotidienne maximale et de la diminution progressive de la dose. Il y avait aussi des contradictions concernant les recommandations pour les populations particulières, à savoir les sujets âgés et la population pédiatrique, pour l'insuffisance rénale et hépatique, pour l'administration avec ou sans nourriture.

Le CHMP approuve la proposition du titulaire de l'AMM d'adopter le texte du CSP comme texte harmonisé, en supprimant le texte qui n'était pas présent dans le document visé.

Rubrique 4.3 – Contre-indications

Des divergences ont été relevées dans la rubrique 4.3 du RCP.

Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de présenter ses observations sur les contre-indications suivantes: accident vasculaire cérébral survenu au cours des 6 derniers mois, cardiomyopathie hypertrophique, bloc atrioventriculaire de 2^e ou 3^e degré, insuffisance rénale sévère [débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min, créatinine > 1,8 mg/dl], insuffisance hépatique sévère/cirrhose du foie, femmes qui allaitent/nourrissons allaités et traitement par des inhibiteurs calciques.

Le CHMP a accepté la proposition du titulaire de l'AMM d'adopter comme texte harmonisé les contre-indications: grossesse; hypersensibilité à la félodipine ou à «l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1»; insuffisance cardiaque décompensée, au lieu de la mention précédente d'insuffisance cardiaque non compensée; infarctus du myocarde aigu; angine de poitrine instable; obstruction valvulaire cardiaque importante sur le plan hémodynamique et obstruction dynamique du flux cardiaque.

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des divergences ont été relevées dans la rubrique 4.4 du RCP. Dans certains EM, le texte du CSP était manquant et chez d'autres, le texte était différent.

En considérant que l'élargissement gingival est un effet indésirable connu du traitement par la félodipine et qu'il peut être évité par une bonne hygiène buccale, le CHMP a approuvé la proposition du titulaire de l'AMM d'inclure la mise en garde «un élargissement gingival modéré a été rapporté chez des patients présentant une gingivite/parodontite prononcée» dans la rubrique 4.4 du RCP harmonisé de l'UE pour Plendil.

L'utilisation en association avec des inhibiteurs puissants ou des inducteurs du CYP3A4 est abordée de façon plus pertinente dans les rubriques 4.5 et 5.2 de la proposition de RCP harmonisé de l'UE pour Plendil soumise par le titulaire de l'AMM. Par conséquent, le CHMP estime nécessaire d'inclure le texte suivant dans la rubrique 4.4, y compris une référence à la rubrique 4.5:

«L'administration concomitante de médicaments qui induisent ou inhibent les enzymes CYP3 A4 entraîne une très forte diminution ou augmentation des taux plasmatiques de félodipine, respectivement. De telles associations doivent donc être évitées (voir la rubrique 4.5).»

Bien qu'une mise en garde indiquant que «L'efficacité et la sécurité de la félodipine dans le traitement des urgences hypertensives n'a pas été étudié» ait aussi été incluse compte tenu du manque d'éléments de preuve avec la félodipine dans le cas des urgences hypertensives et pour être en accord avec les informations sur le produit de l'amlodipine, les rapporteurs estiment nécessaire d'inclure la mise en garde, comme proposé dans la listes de questions en suspens.

Enfin, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM d'ajouter une mise en garde sur l'huile de ricin. Les informations sur l'huile de ricin sont fournies dans les rubriques 2 et 6 du RCP harmonisé proposé, et le titulaire de l'AMM estime que l'huile de ricin est un excipient présent dans les comprimés de Plendil en trop petites quantités pour avoir un effet, excepté en cas d'hypersensibilité éventuelle et d'hypersensibilité à l'un des composants du produit où son utilisation est contre-indiquée. En réponse à la demande du CHMP, le titulaire de l'AMM a inclus la mise en garde «Plendil contient de l'huile de ricin, qui peut provoquer des maux d'estomac et de la diarrhée».

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pour la rubrique 4.5, le titulaire de l'AMM a proposé d'utiliser le texte du CSP, avec un ajout et une suppression en se basant sur la fiche technique (CDS, Core Data Sheet). Le libellé de cette rubrique divergeait entre les RCP de l'UE. Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM d'insérer des indications concernant les interactions entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de la félodipine et les interactions entraînant une diminution de la concentration plasmatique de la félodipine. Ces modifications ont été convenues en conséquence.

Rubrique 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement

Le libellé de la rubrique 4.6 était divergent.

Le titulaire de l'AMM a fourni au CHMP la justification de la raison pour laquelle la mention «Des études de toxicité pour la reproduction ont démontré des effets fœtotoxiques» ne doit pas figurer dans le RCP harmonisé de l'UE pour Plendil. Les résultats des études de reproduction ne mettent pas en évidence de fœtotoxicité directe. Le titulaire de l'AMM considère que les résultats relatifs au développement fœtal chez le lapin, et les conséquences de la parturition prolongée chez le rat, sont dus à l'action pharmacologique de la féلودipine. Le titulaire de l'AMM a convenu d'inclure *«Dans les études non cliniques de toxicité pour la reproduction, des effets ont été observés sur le développement fœtal, qui sont considérés comme étant dus à l'action pharmacologique de la féلودipine.»*

Grossesse

En ce qui concerne la phrase *«L'existence d'une grossesse devra être exclue avant l'instauration du traitement par la féلودipine/des mesures contraceptives appropriées doivent être prises pour éviter une grossesse»*, la surveillance de la sécurité de Plendil réalisée par le titulaire de l'AMM n'a pas identifié d'effets indésirables excessifs ou accrus sur la fertilité ou la grossesse. En outre, au cours des premières semaines de grossesse, l'embryon est nourri par le sac vitellin, et, en conséquence, n'est pas exposé à la féلودipine administrée à la future mère. La reconnaissance subjective de la grossesse se fait généralement à la fin de cette période. La patiente est censée avoir été informée de la nécessité de consulter un médecin si elle se trouve dans cette situation, et tous les aspects thérapeutiques sont censés être pris en compte, y compris les actions à prendre concernant l'interruption du traitement par la féلودipine. Le CHMP a approuvé l'avis du titulaire de l'AMM de ne pas inclure *«L'existence d'une grossesse devra être exclue avant l'instauration du traitement par la féلودipine/des mesures contraceptives appropriées doivent être prises pour éviter une grossesse»* dans la rubrique 4.6 du RCP harmonisé de l'UE pour Plendil.

Le libellé final convenu est le suivant: *«La féلودipine ne doit pas être administrée pendant la grossesse. Dans les études de toxicité pour la reproduction non cliniques, des effets ont été observés sur le développement fœtal, qui sont considérés comme étant dus à l'action pharmacologique de la féلودipine.»*

Allaitement

La proposition initiale du titulaire de l'AMM concernant le libellé harmonisé de l'UE de la rubrique relative à l'allaitement était *«La féلودipine est détectée dans le lait maternel. Cependant, si elle est administrée à la mère qui allaite à des doses thérapeutiques, elle ne devrait pas avoir d'effet chez le nourrisson»*. Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM d'étayer davantage cette phrase ou, au cas où des données ne seraient pas disponibles, d'ajouter que l'allaitement au cours du traitement par la féلودipine n'est pas recommandé compte tenu du manque de données. Le titulaire de l'AMM a reformulé le texte conformément aux demandes du CHMP: *«La féلودipine a été détectée dans le lait maternel, et en raison de l'insuffisance de données sur l'effet potentiel sur le nourrisson, le traitement n'est pas recommandé pendant l'allaitement»*.

Fertilité

Le libellé suivant a été convenu:

Il n'existe pas de données relatives aux effets de la féلودipine sur la fertilité des patients. Dans une étude non clinique de reproduction chez le rat (voir la rubrique 5.3), des effets ont été observés sur le développement fœtal mais aucun sur la fertilité à des doses équivalentes à la dose thérapeutique.

Rubrique 4.7 – Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le CHMP a proposé un nouveau texte en accord avec le RCP harmonisé de l'amlodipine pour cette rubrique: *«La féلودipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des*

véhicules et à utiliser des machines. Si les patients qui prennent de la félodipine souffrent de maux de tête, de nausées, de vertiges ou de fatigue, leur capacité de réaction peut être altérée. Des précautions sont recommandées, en particulier au début du traitement.»

Le titulaire de l'AMM a accepté le libellé proposé.

Rubrique 4.8 – Effets indésirables

Le libellé de la rubrique 4.8 était divergent. La proposition de RCP harmonisé de l'UE est fondée sur le CSP de 2011 et la CDS d'octobre 2012. Les modifications concernent la suppression du texte inutile et périmé, le format du tableau et l'ajout de l'hypotension en tant qu'effet indésirable du médicament (ADR, adverse drug reaction).

Le titulaire de l'AMM a justifié la suppression des ADR en utilisant des techniques empiriques bayésiennes d'extraction de données pour calculer les scores de disproportionnalité à partir de la base de données de sécurité globale du titulaire de l'AMM. Cette méthode produit la moyenne géométrique empirique bayésienne (EBGM, Empirical Bayesian Geometric Mean) avec un intervalle de confiance à 90 % (EB05 à EB95). Le titulaire de l'AMM a considéré qu'un EB05 > 1,8 est un signal possible, c'est-à-dire que l'événement est souvent signalé comme étant disproportionné lorsque ce médicament est utilisé. Des recherches ont également été réalisées dans la base de données du système de signalement des événements indésirables de la FDA et dans la base de données Vigibase de l'OMS. Globalement, la mention de la raison de ne pas inclure les événements indésirables figurant dans un ou quelques textes nationaux est jugée acceptable par le CHMP.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Le CHMP a approuvé la proposition du titulaire de l'AMM d'une reformulation mineure de la rubrique 4.9 du CSP et de sa mise en œuvre en tant que texte harmonisé dans l'ensemble des EM de l'UE. Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM d'ajouter des informations sur les circonstances dans lesquelles un lavage gastrique doit être effectué.

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de raccourcir le texte concernant les propriétés pharmacodynamiques car il comprenait des parties présentant une pertinence clinique limitée ou jugées non justifiées par des preuves cliniques. Le titulaire de l'AMM a consenti à retirer les parties suggérées par le CHMP.

Rubrique 5.2 – Propriétés pharmacocinétiques

Le libellé de la rubrique 5.2 divergeait entre les EM. Dans certains EM, le texte se rapportant à l'absorption, à la distribution, au métabolisme et à l'élimination était manquant. Le CHMP a approuvé l'avis du titulaire de l'AMM sur l'adoption du texte de la CDS avec certaines modifications, vu qu'il couvre les propriétés pharmacocinétiques de la félodipine.

Rubrique 5.3 – Données de sécurité préclinique

Le titulaire de l'AMM a proposé l'utilisation de la rubrique 5.3 de la CDS pour la rubrique préclinique du RCP harmonisé de l'UE pour la félodipine, puisque le texte est basé sur la nomenclature non clinique actuelle. Le CHMP a demandé d'inclure quelques informations supplémentaires. Le titulaire de l'AMM a inclus des informations concernant les données précliniques, et a ensuite ajouté du texte pour indiquer qu'on ne pouvait pas affirmer avec certitude que les effets pharmacologiques n'étaient pas pertinents pour l'homme.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

En conclusion, sur la base de l'évaluation de la proposition et des réponses du titulaire de l'AMM et suite aux discussions du comité, le CHMP a adopté des informations sur le produit harmonisées pour Plendil et noms associés.

Considérant que:

- la saisine avait pour objectif l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation soumise et de la discussion scientifique qui a eu lieu au sein du comité,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Plendil et noms associés (voir Annexe I).