

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Plendil e nomes associados (ver Anexo I)

A felodipina é um bloqueador dos canais de cálcio (antagonista do cálcio) derivado da diidropiridina. Está indicado para o controlo da hipertensão e, em muitos países, também para o tratamento da angina de peito estável.

O Plendil foi originalmente aprovado para comercialização na Dinamarca, em 16 de março de 1987, como um comprimido de libertação imediata. Esta formulação esteve disponível até 1994, ainda que apenas na Austrália. Atualmente, o Plendil está disponível no mundo inteiro para administração por via oral como um comprimido de libertação prolongada (exceto no Japão, onde é comercializado um outro comprimido de libertação imediata). Na Europa, o comprimido de libertação prolongada foi aprovado pela primeira vez em dezembro de 1987, e começou por ser colocado no mercado na Dinamarca, em 1988. O comprimido de libertação prolongada está disponível em três dosagens: 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

O Plendil foi aprovado através de procedimentos nacionais nos seguintes países do Espaço Económico Europeu (EEE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia e Suécia.

Foram concluídos três procedimentos europeus, que levaram à redação acordada no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 Artigo 45.º do *Workshare* (grupo de trabalho partilhado) de Pediatria, finalizado em 15 de outubro de 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, RPS (1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2009), finalizado em 20 de outubro de 2011 com o *Core Safety Profile* (CSP / *Perfil de Segurança Central*) acordado.
- SK/H/PSUR/0006/002, RPS (1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012), finalizado em 4 de dezembro de 2013 e no qual não foram propostas quaisquer alterações na Informação do Medicamento.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Plendil e nomes associados, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento, solicitada pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMDh). A Comissão Europeia notificou o secretariado da Agência Europeia de Medicamentos/Comité dos Medicamentos para Uso Humano (EMA/CHMP) de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizá-las em toda a UE. Em 14 de outubro de 2013, foi realizada uma reunião pré-consulta entre a EMA e o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções do RCM dos medicamentos com divergências.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O Plendil está indicado para:

- hipertensão;

- angina de peito estável.

A redação para hipertensão divergia em todos os EM da UE. O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de ter «Hipertensão» como a redação para esta indicação.

Para a indicação «angina de peito estável», existiam diversas divergências. Os diferentes EM tinham «angina de peito estável e angina vasospástica (variante de angina de Prinzmetal)», «profilaxia da angina de peito (formas estável e vasospástica)», «angina de peito» e «angina de peito estável de esforço; o Plendil pode ser administrado em monoterapia ou em associação com um bloqueador beta. O Plendil pode também ser utilizado no tratamento da angina vasospástica (angina de Prinzmetal)». O titular da AIM propôs não incluir a indicação angina vasospástica no RCM harmonizado. O CHMP solicitou ao titular da AIM que discutisse adicionalmente a totalidade dos dados disponíveis sobre a felodipina e os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da diidropiridina para fundamentar a indicação de angina vasospástica, dado que, atualmente, os bloqueadores dos canais de cálcio estão numa posição destacada para esta indicação. Os resultados dos estudos realizados sobre a felodipina na angina vasospástica demonstram um efeito na patologia, considerando as melhorias a nível dos sintomas da angina e a redução ou o desaparecimento das elevações transitórias do segmento ST em hiperventilação ou provocação por ergonovina sistémica. Contudo, fora dos ensaios referidos, não foram encontradas publicações significativas, o que limita o total do material notificado sobre o uso da felodipina na angina vasospástica a cerca de 30 doentes. O total das experiências publicadas sobre a felodipina na angina de peito vasospástica e as informações de segurança acumuladas são demasiado limitados para definir um perfil benefício-risco sólido. Os dados sobre a eficácia e segurança da felodipina especificamente nesta indicação são muito raros, e o titular da AIM não abordou a possibilidade de extrapolação dos resultados obtidos com outras diidropiridinas nesta indicação.

Consequentemente, o CHMP concorda com o titular da AIM que, apesar de a indicação angina vasospástica ser uma patologia na qual as diretrizes clínicas atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam os bloqueadores dos canais de cálcio, como a felodipina, como tratamento de primeira linha, não é possível justificar uma indicação para angina de peito vasospástica.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

A secção 4.2 divergia nos EM. As divergências deviam-se a diferenças a nível da indicação, recomendação da dose diária máxima e titulação descendente. Existiam também discrepâncias no caso das recomendações para os grupos de população especial, nomeadamente população idosa e pediátrica, com insuficiência renal e hepática e administração com/sem alimentos.

O CHMP aprova a proposta do titular da AIM de adoção do texto do CPS como o texto harmonizado, eliminando o texto que não está presente no documento referido.

Secção 4.3 – Contraindicações

Existiam divergências na secção 4.3 do RCM.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que comentasse as seguintes contraindicações: AVC nos últimos 6 meses, Cardiomiopatia hipertrófica, Bloqueio auriculoventricular de grau 2 e 3, Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min, creatinina > 1,8 mg/dl), Insuficiência hepática grave/cirrose hepática, Mulheres a amamentarem/lactentes amamentados e tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

O CHMP aceitou a proposta do titular da AIM de adotar as contraindicações - gravidez; Hipersensibilidade à felodipina ou «a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1»; insuficiência cardíaca descompensada, ao invés de insuficiência cardíaca não compensada, como anteriormente; enfarte agudo do miocárdio; angina de peito instável; obstrução valvular cardíaca hemodinamicamente significativa e obstrução dinâmica do fluxo cardíaco - como o texto harmonizado.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Existiam divergências na secção 4.4 do RCM. Em alguns EM, faltava texto do CSP, e noutros EM, o texto era diferente.

Considerando que a dilatação gengival é uma reação adversa conhecida ao tratamento com a felodipina e é passível de prevenção por meio de uma boa higiene oral, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de incluir a advertência «foi notificada uma dilatação gengival ligeira em doentes com gengivite/periodontite acentuada» na secção 4.4 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

O uso em associação com inibidores ou indutores potentes do CYP3A4 é abordado de forma mais adequada nas secções 4.5 e 5.2 da proposta do titular da AIM para um RCM harmonizado da UE para o Plendil. Por conseguinte, o CHMP considera que é necessário incluir o seguinte texto na secção 4.4, incluindo uma referência à secção 4.5:

«A administração concomitante de fármacos que induzem ou inibem fortemente as enzimas CYP3A4 resulta em níveis plasmáticos de felodipina fortemente diminuídos ou aumentados, respetivamente. Por conseguinte, tais associações devem ser evitadas (ver secção 4.5).»

Além disso, deve também ser incluída uma advertência de que «A eficácia e segurança da felodipina no tratamento de emergências de hipertensão não foram estudadas», dada a ausência de evidências do uso da felodipina em emergências de hipertensão, e de forma a estar em consonância com a informação do medicamento da amlodipina, os Relatores consideram ser necessário incluir a advertência, como proposto na LdQP.

Por último, o CHMP solicitou ao titular da AIM que adicionasse uma advertência relativa ao óleo de rícino. As informações referentes ao óleo de rícino são fornecidas na secção 2 e na secção 6 do texto proposto do RCM harmonizado, e o titular da AIM considera que o óleo de rícino é um excipiente dos comprimidos de Plendil numa quantidade demasiado pequena para ter quaisquer efeitos, exceto a possível hipersensibilidade, e a hipersensibilidade a qualquer componente do medicamento constitui uma contra-indicação. O titular da AIM concordou e incluiu que «O Plendil contém óleo de rícino, que pode causar distúrbios no estômago e diarreia».

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

No caso da secção 4.5, o titular da AIM propôs utilizar o texto do CSP, com uma adição e uma eliminação, de acordo com a CDS (*Core Data Sheet* - Folha de Dados Central). Havia divergências na redação desta secção nos RCM da UE. O CHMP pediu ao titular da AIM que incluísse afirmações relativas às interações que levam ao aumento da concentração plasmática da felodipina e às interações que levam à diminuição da concentração plasmática da felodipina. Estas alterações foram acordadas em conformidade.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

A redação na secção 4.6 apresentava divergências.

O titular da AIM forneceu ao CHMP a justificação do motivo pelo qual a afirmação «Os estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram efeitos de fetotoxicidade» não deve fazer parte do RCM harmonizado da UE para o Plendil. Os achados dos estudos de reprodução não demonstram evidências de fototoxicidade direta. O titular da AIM considera que os achados ao nível do desenvolvimento fetal em coelhos e as consequências do parto prolongado em ratos se devem à ação farmacológica da felodipina. O titular da AIM concordou em incluir «*Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina.*»

Gravidez

Relativamente à frase *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»*, a vigilância de segurança do titular da AIM para o Plendil não identificou os efeitos adversos relacionados com a fertilidade ou a gravidez como sendo excessivos ou aumentados. Além disso, nas semanas iniciais da gravidez, o embrião é alimentado pelo saco gestacional e, por conseguinte, não é exposto à felodipina tomada pela mãe. O reconhecimento subjetivo de gravidez costuma ocorrer no final deste período. Prevê-se que a doente tenha sido informada da necessidade de consultar um médico nessa situação, e que todos os aspetos das terapêuticas sejam considerados, incluindo as ações a serem tomadas relativamente à descontinuação do tratamento com a felodipina. O CHMP aprovou a posição do titular da AIM de não incluir a afirmação *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»* na secção 4.6 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

A redação final acordada é a seguinte: *«A felodipina não deve ser administrada durante a gravidez. Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina»*.

Aleitamento

A proposta inicial do titular da AIM para a redação harmonizada da UE na amamentação foi *«A felodipina é detetada no leite materno. No entanto, quando administrada em doses terapêuticas a mães a amamentar, não é provável que afete o lactente»*. O CHMP pediu ao titular da AIM que consubstanciasse adicionalmente esta frase ou, no caso de indisponibilidade dos dados, acrescentasse que a amamentação durante o tratamento com a felodipina não é recomendada, considerando a falta de dados. O titular da AIM alterou a redação do texto em conformidade com os pedidos do CHMP: *«A felodipina foi detetada no leite materno, e devido à insuficiência de dados quanto ao potencial efeito no lactente, o tratamento não é recomendado durante a amamentação»*.

Fertilidade

Acordou-se a seguinte redação:

Não existem disponíveis dados sobre os efeitos da felodipina na fertilidade. Num estudo não clínico sobre a reprodução em ratos (ver secção 5.3), observaram-se efeitos no desenvolvimento fetal, mas nenhum efeito na fertilidade em doses próximas das doses terapêuticas.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP propôs um texto alternativo em consonância com o RCM harmonizado da amlodipina para esta secção: *«Os efeitos de felodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomarem felodipina sofrerem de dores de cabeça, náuseas, tonturas ou fadiga, a capacidade de reação pode ser afetada e diminuída. Recomenda-se precaução, sobretudo no início do tratamento.»*

O titular da AIM concordou com a redação acima proposta.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Verificavam-se divergências na redação na secção 4.8. A proposta para o RCM harmonizado da UE baseia-se no CPS de 2011 e na CDS de outubro de 2012. As alterações dizem respeito à eliminação de texto desnecessário e ultrapassado, ao formato em tabela e à adição de Hipotensão como reação adversa medicamentosa (RAM).

O titular da AIM justificou a eliminação das RAM com base nas técnicas empíricas bayesianas de extração de dados para calcular as pontuações de desproporcionalidade a partir da base de dados global de segurança do titular da AIM. Este método gera a EBGm (*Empirical Bayesian Geometric*

Mean – média geométrica empírica bayesiana) com um intervalo de confiança de 90 % (EB05 a EB95). O titular da AIM considerou um EB05 >1,8 um sinal possível, ou seja, o acontecimento é notificado como desproporcional, frequentemente em associação com esse fármaco. Foram também realizadas procuras na base de dados AERS (*Adverse Event Reporting System* – Sistema de Notificação de Acontecimentos Adversos) da FDA dos EUA e na base de dados Vigibase da OMS. Globalmente, o CHMP considerou aceitável a declaração de fundamentos para não incluir os acontecimentos adversos incluídos em um ou poucos textos nacionais.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de uma nova redação menos extensa da secção 4.9 do CSP, e com a sua implementação como texto harmonizado nos EM da UE. O CHMP solicitou que o titular da AIM adicionasse informações sobre quando deveria ser realizada uma lavagem gástrica.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP solicitou que o titular da AIM encurtasse o texto relacionado com as propriedades farmacodinâmicas, porque incluía partes com relevância clínica limitada ou não consideradas justificadas pelas evidências clínicas. O titular da AIM concordou em retirar as partes sugeridas pelo CHMP.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

A redação na secção 5.2 divergia entre os EM. Em alguns EM, faltava texto sobre a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. O CHMP aprovou o parecer do titular da AIM quanto à adoção do texto da CDS com algumas modificações, dado que abrange as propriedades farmacocinéticas da felodipina.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O titular da AIM propôs utilizar a secção 5.3 da CDS para a secção pré-clínica do RCM harmonizado da UE para a felodipina, dado que o texto se baseia em atual nomenclatura não clínica. O CHMP solicitou a adição de frases adicionais. O titular da AIM incluiu as informações relativamente aos dados pré-clínicos e a adição subsequente de texto para declarar que não pode ser afirmado com certeza que os efeitos farmacológicos não sejam relevantes para o ser humano.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados dos documentos da Informação do Medicamento relativos ao Plendil e nomes associados.

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Plendil e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Plendil e nomes associados (ver Anexo I)

A felodipina é um bloqueador dos canais de cálcio (antagonista do cálcio) derivado da diidropiridina. Está indicado para o controlo da hipertensão e, em muitos países, também para o tratamento da angina de peito estável.

O Plendil foi originalmente aprovado para comercialização na Dinamarca, em 16 de março de 1987, como um comprimido de libertação imediata. Esta formulação esteve disponível até 1994, ainda que apenas na Austrália. Atualmente, o Plendil está disponível no mundo inteiro para administração por via oral como um comprimido de libertação prolongada (exceto no Japão, onde é comercializado um outro comprimido de libertação imediata). Na Europa, o comprimido de libertação prolongada foi aprovado pela primeira vez em dezembro de 1987, e começou por ser colocado no mercado na Dinamarca, em 1988. O comprimido de libertação prolongada está disponível em três dosagens: 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

O Plendil foi aprovado através de procedimentos nacionais nos seguintes países do Espaço Económico Europeu (EEE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia e Suécia.

Foram concluídos três procedimentos europeus, que levaram à redação acordada no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 Artigo 45.º do *Workshare* (grupo de trabalho partilhado) de Pediatria, finalizado em 15 de outubro de 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, RPS (1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2009), finalizado em 20 de outubro de 2011 com o *Core Safety Profile* (CSP / *Perfil de Segurança Central*) acordado.
- SK/H/PSUR/0006/002, RPS (1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012), finalizado em 4 de dezembro de 2013 e no qual não foram propostas quaisquer alterações na Informação do Medicamento.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Plendil e nomes associados, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento, solicitada pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMDh). A Comissão Europeia notificou o secretariado da Agência Europeia de Medicamentos/Comité dos Medicamentos para Uso Humano (EMA/CHMP) de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizá-las em toda a UE. Em 14 de outubro de 2013, foi realizada uma reunião pré-consulta entre a EMA e o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções do RCM dos medicamentos com divergências.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O Plendil está indicado para:

- hipertensão;

- angina de peito estável.

A redação para hipertensão divergia em todos os EM da UE. O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de ter «Hipertensão» como a redação para esta indicação.

Para a indicação «angina de peito estável», existiam diversas divergências. Os diferentes EM tinham «angina de peito estável e angina vasospástica (variante de angina de Prinzmetal)», «profilaxia da angina de peito (formas estável e vasospástica)», «angina de peito» e «angina de peito estável de esforço»; o Plendil pode ser administrado em monoterapia ou em associação com um bloqueador beta. O Plendil pode também ser utilizado no tratamento da angina vasospástica (angina de Prinzmetal)». O titular da AIM propôs não incluir a indicação angina vasospástica no RCM harmonizado. O CHMP solicitou ao titular da AIM que discutisse adicionalmente a totalidade dos dados disponíveis sobre a felodipina e os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da diidropiridina para fundamentar a indicação de angina vasospástica, dado que, atualmente, os bloqueadores dos canais de cálcio estão numa posição destacada para esta indicação. Os resultados dos estudos realizados sobre a felodipina na angina vasospástica demonstram um efeito na patologia, considerando as melhorias a nível dos sintomas da angina e a redução ou o desaparecimento das elevações transitórias do segmento ST em hiperventilação ou provocação por ergonovina sistémica. Contudo, fora dos ensaios referidos, não foram encontradas publicações significativas, o que limita o total do material notificado sobre o uso da felodipina na angina vasospástica a cerca de 30 doentes. O total das experiências publicadas sobre a felodipina na angina de peito vasospástica e as informações de segurança acumuladas são demasiado limitados para definir um perfil benefício-risco sólido. Os dados sobre a eficácia e segurança da felodipina especificamente nesta indicação são muito raros, e o titular da AIM não abordou a possibilidade de extrapolação dos resultados obtidos com outras diidropiridinas nesta indicação.

Consequentemente, o CHMP concorda com o titular da AIM que, apesar de a indicação angina vasospástica ser uma patologia na qual as diretrizes clínicas atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam os bloqueadores dos canais de cálcio, como a felodipina, como tratamento de primeira linha, não é possível justificar uma indicação para angina de peito vasospástica.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

A secção 4.2 divergia nos EM. As divergências deviam-se a diferenças a nível da indicação, recomendação da dose diária máxima e titulação descendente. Existiam também discrepâncias no caso das recomendações para os grupos de população especial, nomeadamente população idosa e pediátrica, com insuficiência renal e hepática e administração com/sem alimentos.

O CHMP aprova a proposta do titular da AIM de adoção do texto do CPS como o texto harmonizado, eliminando o texto que não está presente no documento referido.

Secção 4.3 – Contraindicações

Existiam divergências na secção 4.3 do RCM.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que comentasse as seguintes contraindicações: AVC nos últimos 6 meses, Cardiomiopatia hipertrófica, Bloqueio auriculoventricular de grau 2 e 3, Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min, creatinina > 1,8 mg/dl), Insuficiência hepática grave/cirrose hepática, Mulheres a amamentarem/lactentes amamentados e tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

O CHMP aceitou a proposta do titular da AIM de adotar as contraindicações - gravidez; Hipersensibilidade à felodipina ou «a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1»; insuficiência cardíaca descompensada, ao invés de insuficiência cardíaca não compensada, como anteriormente; enfarte agudo do miocárdio; angina de peito instável; obstrução valvular cardíaca hemodinamicamente significativa e obstrução dinâmica do fluxo cardíaco - como o texto harmonizado.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Existiam divergências na secção 4.4 do RCM. Em alguns EM, faltava texto do CSP, e noutros EM, o texto era diferente.

Considerando que a dilatação gengival é uma reação adversa conhecida ao tratamento com a felodipina e é passível de prevenção por meio de uma boa higiene oral, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de incluir a advertência «foi notificada uma dilatação gengival ligeira em doentes com gengivite/periodontite acentuada» na secção 4.4 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

O uso em associação com inibidores ou indutores potentes do CYP3A4 é abordado de forma mais adequada nas secções 4.5 e 5.2 da proposta do titular da AIM para um RCM harmonizado da UE para o Plendil. Por conseguinte, o CHMP considera que é necessário incluir o seguinte texto na secção 4.4, incluindo uma referência à secção 4.5:

«A administração concomitante de fármacos que induzem ou inibem fortemente as enzimas CYP3A4 resulta em níveis plasmáticos de felodipina fortemente diminuídos ou aumentados, respetivamente. Por conseguinte, tais associações devem ser evitadas (ver secção 4.5).»

Além disso, deve também ser incluída uma advertência de que «A eficácia e segurança da felodipina no tratamento de emergências de hipertensão não foram estudadas», dada a ausência de evidências do uso da felodipina em emergências de hipertensão, e de forma a estar em consonância com a informação do medicamento da amlodipina, os Relatores consideram ser necessário incluir a advertência, como proposto na LdQP.

Por último, o CHMP solicitou ao titular da AIM que adicionasse uma advertência relativa ao óleo de rícino. As informações referentes ao óleo de rícino são fornecidas na secção 2 e na secção 6 do texto proposto do RCM harmonizado, e o titular da AIM considera que o óleo de rícino é um excipiente dos comprimidos de Plendil numa quantidade demasiado pequena para ter quaisquer efeitos, exceto a possível hipersensibilidade, e a hipersensibilidade a qualquer componente do medicamento constitui uma contra-indicação. O titular da AIM concordou e incluiu que «O Plendil contém óleo de rícino, que pode causar distúrbios no estômago e diarreia».

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

No caso da secção 4.5, o titular da AIM propôs utilizar o texto do CSP, com uma adição e uma eliminação, de acordo com a CDS (*Core Data Sheet* - Folha de Dados Central). Havia divergências na redação desta secção nos RCM da UE. O CHMP pediu ao titular da AIM que incluísse afirmações relativas às interações que levam ao aumento da concentração plasmática da felodipina e às interações que levam à diminuição da concentração plasmática da felodipina. Estas alterações foram acordadas em conformidade.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

A redação na secção 4.6 apresentava divergências.

O titular da AIM forneceu ao CHMP a justificação do motivo pelo qual a afirmação «Os estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram efeitos de fetotoxicidade» não deve fazer parte do RCM harmonizado da UE para o Plendil. Os achados dos estudos de reprodução não demonstram evidências de fototoxicidade direta. O titular da AIM considera que os achados ao nível do desenvolvimento fetal em coelhos e as consequências do parto prolongado em ratos se devem à ação farmacológica da felodipina. O titular da AIM concordou em incluir «*Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina.*»

Gravidez

Relativamente à frase *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»*, a vigilância de segurança do titular da AIM para o Plendil não identificou os efeitos adversos relacionados com a fertilidade ou a gravidez como sendo excessivos ou aumentados. Além disso, nas semanas iniciais da gravidez, o embrião é alimentado pelo saco gestacional e, por conseguinte, não é exposto à felodipina tomada pela mãe. O reconhecimento subjetivo de gravidez costuma ocorrer no final deste período. Prevê-se que a doente tenha sido informada da necessidade de consultar um médico nessa situação, e que todos os aspetos das terapêuticas sejam considerados, incluindo as ações a serem tomadas relativamente à descontinuação do tratamento com a felodipina. O CHMP aprovou a posição do titular da AIM de não incluir a afirmação *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»* na secção 4.6 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

A redação final acordada é a seguinte: *«A felodipina não deve ser administrada durante a gravidez. Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina»*.

Aleitamento

A proposta inicial do titular da AIM para a redação harmonizada da UE na amamentação foi *«A felodipina é detetada no leite materno. No entanto, quando administrada em doses terapêuticas a mães a amamentar, não é provável que afete o lactente»*. O CHMP pediu ao titular da AIM que consubstanciasse adicionalmente esta frase ou, no caso de indisponibilidade dos dados, acrescentasse que a amamentação durante o tratamento com a felodipina não é recomendada, considerando a falta de dados. O titular da AIM alterou a redação do texto em conformidade com os pedidos do CHMP: *«A felodipina foi detetada no leite materno, e devido à insuficiência de dados quanto ao potencial efeito no lactente, o tratamento não é recomendado durante a amamentação»*.

Fertilidade

Acordou-se a seguinte redação:

Não existem disponíveis dados sobre os efeitos da felodipina na fertilidade. Num estudo não clínico sobre a reprodução em ratos (ver secção 5.3), observaram-se efeitos no desenvolvimento fetal, mas nenhum efeito na fertilidade em doses próximas das doses terapêuticas.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP propôs um texto alternativo em consonância com o RCM harmonizado da amlodipina para esta secção: *«Os efeitos de felodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomarem felodipina sofrerem de dores de cabeça, náuseas, tonturas ou fadiga, a capacidade de reação pode ser afetada e diminuída. Recomenda-se precaução, sobretudo no início do tratamento.»*

O titular da AIM concordou com a redação acima proposta.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Verificavam-se divergências na redação na secção 4.8. A proposta para o RCM harmonizado da UE baseia-se no CPS de 2011 e na CDS de outubro de 2012. As alterações dizem respeito à eliminação de texto desnecessário e ultrapassado, ao formato em tabela e à adição de Hipotensão como reação adversa medicamentosa (RAM).

O titular da AIM justificou a eliminação das RAM com base nas técnicas empíricas bayesianas de extração de dados para calcular as pontuações de desproporcionalidade a partir da base de dados global de segurança do titular da AIM. Este método gera a EBGm (*Empirical Bayesian Geometric*

Mean – média geométrica empírica bayesiana) com um intervalo de confiança de 90 % (EB05 a EB95). O titular da AIM considerou um EB05 >1,8 um sinal possível, ou seja, o acontecimento é notificado como desproporcional, frequentemente em associação com esse fármaco. Foram também realizadas procuras na base de dados AERS (*Adverse Event Reporting System* – Sistema de Notificação de Acontecimentos Adversos) da FDA dos EUA e na base de dados Vigibase da OMS. Globalmente, o CHMP considerou aceitável a declaração de fundamentos para não incluir os acontecimentos adversos incluídos em um ou poucos textos nacionais.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de uma nova redação menos extensa da secção 4.9 do CSP, e com a sua implementação como texto harmonizado nos EM da UE. O CHMP solicitou que o titular da AIM adicionasse informações sobre quando deveria ser realizada uma lavagem gástrica.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP solicitou que o titular da AIM encurtasse o texto relacionado com as propriedades farmacodinâmicas, porque incluía partes com relevância clínica limitada ou não consideradas justificadas pelas evidências clínicas. O titular da AIM concordou em retirar as partes sugeridas pelo CHMP.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

A redação na secção 5.2 divergia entre os EM. Em alguns EM, faltava texto sobre a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. O CHMP aprovou o parecer do titular da AIM quanto à adoção do texto da CDS com algumas modificações, dado que abrange as propriedades farmacocinéticas da felodipina.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O titular da AIM propôs utilizar a secção 5.3 da CDS para a secção pré-clínica do RCM harmonizado da UE para a felodipina, dado que o texto se baseia em atual nomenclatura não clínica. O CHMP solicitou a adição de frases adicionais. O titular da AIM incluiu as informações relativamente aos dados pré-clínicos e a adição subsequente de texto para declarar que não pode ser afirmado com certeza que os efeitos farmacológicos não sejam relevantes para o ser humano.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados dos documentos da Informação do Medicamento relativos ao Plendil e nomes associados.

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Plendil e nomes associados (ver Anexo I).