

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizației de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Plendil și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Felodipina este un blocant al canalelor de calciu de tipul dihidropiridinei (antagonist de calciu) și este indicată pentru controlul hipertensiunii arteriale, iar în multe țări este indicată, de asemenea, pentru tratamentul anginei pectorale stabile.

Inițial, Plendil a fost autorizat pentru comercializare în Danemarca, la 16 martie 1987, sub formă de comprimat cu eliberare imediată. Această formulare a fost disponibilă până în 1994, deși a fost lansată numai în Australia. În prezent, Plendil este disponibil la nivel mondial pentru administrare orală sub formă de comprimat cu eliberare prelungită (cu excepția Japoniei, unde se comercializează un alt comprimat cu eliberare imediată). În Europa, comprimatul cu eliberare prelungită a fost aprobat inițial în decembrie 1987 și a fost lansat pentru prima dată în Danemarca, în 1988. Comprimatul cu eliberare prelungită este disponibil în trei concentrații: de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg.

Plendil a fost autorizat prin intermediul procedurilor naționale în următoarele țări din Spațiul Economic European (SEE): Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Islanda, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Norvegia, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Spania, Suedia și Regatul Unit.

Au fost finalizate trei proceduri la nivel european care au dus la convenirea formulării Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) pentru Plendil:

- procedura de distribuire a sarcinilor în domeniul pediatric în temeiul articolului 45, UK/W/002/pdWS/001, finalizată la 15 octombrie 2009;
- RPAS (1 ianuarie 2007-31 decembrie 2009), SK/H/PSUR/0006/001, finalizat la 20 octombrie 2011 împreună cu profilul de siguranță de bază (PSB) convenit;
- RPAS (1 ianuarie 2010-31 decembrie 2012), SK/H/PSUR/0006/002, finalizat la 4 decembrie 2013 și în care nu au fost propuse modificări ale informațiilor referitoare la produs.

Din cauza deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de statele membre în legătură cu autorizarea Plendil și denumirile asociate, aceste produse au fost incluse în lista produselor pentru armonizarea RCP, solicitată de Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMDh). Comisia Europeană a transmis secretariatului Agenției Europene pentru Medicamente/Comitetul pentru medicamente de uz uman (EMA/CHMP) o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizate pe plan național pentru produsele menționate mai sus și, prin urmare, a armonizării lor pe întreg teritoriul Uniunii Europene. La 14 octombrie 2014 a avut loc o reuniune premergătoare procedurii de sesizare între EMA și deținătorul autorizației de punere pe piață. CHMP a formulat o listă de întrebări pentru deținătorul autorizației de punere pe piață, subliniind punctele divergente din rezumatele caracteristicilor produselor (RCP).

În continuare sunt prezentate pe scurt principalele aspecte discutate referitoare la armonizarea diferitelor puncte din RCP.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Plendil este indicat pentru:

- hipertensiune arterială;

- angină pectorală stabilă.

Formularea pentru hipertensiune era divergentă în toate statele membre ale UE. CHMP a aprobat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață ca formularea pentru această indicație să fie „Hipertensiune arterială”.

Au existat o serie de divergențe în ceea ce privește indicația „angină pectorală stabilă”. Diferitele state membre aveau formulări precum „angină pectorală stabilă și angină vasospastică (variantă a anginei Prinzmetal)”, „profilaxia anginei pectorale (formele stabilă și vasospastică)”, „angină pectorală” și „angină pectorală stabilă de efort; Plendil poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu un betablocant. De asemenea, Plendil poate fi utilizat în tratamentul anginei vasospastice (Prinzmetal)”. Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus ca indicația angină pectorală vasospastică să nu fie inclusă în RCP-ul armonizat. CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să continue discuția pe marginea tuturor datelor disponibile privind blocantele canalelor de calciu felodipină și dihidropiridină pentru susținerea indicației de angină pectorală vasospastică, deoarece în prezent blocantele canalelor de calciu ocupă o poziție importantă pentru această indicație. Rezultatele studiilor realizate cu felodipină în angina pectorală vasospastică indică un efect asupra afecțiunii, deoarece se produc ameliorări ale simptomelor anginei pectorale și scăderi sau dispariția supradenivelărilor tranzitorii ale segmentului ST la hiperventilare sau la provocarea sistemică cu ergonovină. Totuși, în afara studiilor menționate, nu au fost identificate publicații semnificative, limitând astfel totalul materialelor raportate privind utilizarea felodipinei în angina pectorală vasospastică la aproximativ 30 de pacienți. Ansamblul datelor publicate privind experiența cu felodipină în angina pectorală vasospastică și informațiile acumulate privind siguranța sunt prea limitate pentru a defini un raport beneficiu-risc solid. Datele privind eficacitatea și siguranța utilizării specifice a felodipinei în această indicație sunt foarte rare și deținătorul autorizației de punere pe piață nu a discutat posibilitatea de extrapolare a rezultatelor obținute cu alte dihidropiridine în această indicație. În consecință, CHMP este de acord cu deținătorul autorizației de punere pe piață că, deși indicația de angină pectorală vasospastică este o afecțiune în care ghidurile clinice ale Societății Europene de Cardiologie recomandă blocantele canalelor de calciu, cum este felodipina, ca tratament de primă linie, nu poate fi justificată o indicație pentru angina pectorală vasospastică.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Punctul 4.2 prezenta divergențe la nivelul tuturor statelor membre. Divergențele se datorau diferențelor privind indicația, recomandarea dozei zilnice maxime și reducerea dozei. De asemenea, au existat discrepanțe cu privire la recomandările pentru grupurile de populații speciale, și anume la vârstnici și la copii și adolescenți, pacienții cu insuficiență renală și hepatică, recomandările de administrare cu/fără alimente.

CHMP aprobă propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de adoptare a textului PSB armonizat, prin ștergerea textului care nu există în documentul de referință.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Au fost identificate divergențe la punctul 4.3 din RCP.

CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să formuleze observații cu privire la următoarele contraindicații: accident vascular cerebral în ultimele 6 luni, cardiomiopatie hipertrofică, bloc atrioventricular de grad 2 și 3, insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min, creatinină > 1,8 mg/dl), insuficiență hepatică severă/ciroză hepatică, femei care alăptează/copii care sunt alăptați și tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu.

CHMP a acceptat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de a adopta, ca text armonizat, contraindicațiile: sarcină; hipersensibilitate la felodipină sau la „oricare dintre excipienții

menționați la punctul 6.1”; insuficiență cardiacă decompensată, în locul formulării anterioare insuficiență cardiacă necompensată; infarct miocardic acut; angină pectorală instabilă; obstrucție valvulară semnificativă hemodinamic și obstrucție la nivelul căii de ejeție ventriculare.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost identificate divergențe la punctul 4.4 din RCP. Unora dintre statele membre le lipsea textul din PSB, iar alte state membre aveau un text diferit.

Având în vedere faptul că hipertrofia gingivală este o reacție adversă cunoscută la tratamentul cu felodipină și că poate fi prevenită printr-o igienă orală corespunzătoare, CHMP a aprobat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de includere a atenționării „a fost raportată hipertrofie gingivală ușoară la pacienții cu gingivită/periodontită avansată” la punctul 4.4 din RCP-ul armonizat la nivelul UE pentru Plendil.

Utilizarea în asociere cu inhibitori sau inductori potenți ai CYP3A4 este abordată mult mai adecvat la punctele 4.5 și 5.2 din propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață pentru un RCP armonizat la nivelul UE pentru Plendil. Prin urmare, CHMP consideră că este necesară inserarea următorului text la punctul 4.4, inclusiv o trimitere la punctul 4.5:

„Administrarea concomitentă a medicamentelor care induc sau inhibă puternic enzimele CYP3 A4 determină o scădere sau o creștere considerabilă a nivelurilor plasmatice ale felodipinei. Prin urmare, aceste asocieri trebuie evitate (vezi pct. 4.5)”.

În plus, ținând cont de lipsa dovezilor utilizării felodipinei în urgențele hipertensive, a fost introdus și un avertisment privind faptul că „Eficacitatea și siguranța felodipinei în tratamentul urgențelor hipertensive nu au fost studiate”, iar pentru a fi în concordanță cu informațiile referitoare la produs pentru amlodipină, raportorii consideră necesară includerea avertismentului propus în lista de probleme nerezolvate.

În final, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să adauge un avertisment privind uleiul de ricin. Informațiile privind uleiul de ricin sunt prezentate la punctul 2 și la punctul 6 din textul propus pentru RCP-ul armonizat, iar deținătorul autorizației de punere pe piață consideră că uleiul de ricin este un excipient din comprimatele de Plendil într-o cantitate prea mică pentru a avea vreun efect, fiind o contraindicație doar în cazul hipersensibilității și al hipersensibilității la oricare dintre componentele produsului. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord să includă formularea „Plendil conține ulei de ricin care poate produce tulburări gastrice și diaree”.

Punctul 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru punctul 4.5, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus utilizarea textului din PSB, cu o completare și o eliminare în conformitate cu documentul cu informații esențiale al companiei (DCIE). Pentru acest punct, formularea a fost divergentă în RCP-urile din întreaga UE. CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să introducă mențiuni privind interacțiunile care conduc la creșterea concentrației plasmatice a felodipinei și interacțiunile care conduc la scăderea concentrației plasmatice a felodipinei. Aceste modificări au fost convenite în mod corespunzător.

Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Formularea de la punctul 4.6 era divergentă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat CHMP justificarea motivului pentru care „Studiile privind toxicitatea pentru reproducere au demonstrat efecte feto-toxice” nu trebuie să apară în RCP-ul armonizat la nivelul UE pentru Plendil. Rezultatele studiilor privind reproducerea nu

au furnizat dovezi de toxicitate directă asupra fătului. Deținătorul autorizației de punere pe piață consideră că rezultatele privind dezvoltarea fetală la iepuri și consecințele parturii prelungite la șobolani se datorează acțiunii farmacologice a felodipinei. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord cu includerea textului *„În studiile non-clinice privind toxicitatea pentru reproducere au apărut efecte asupra dezvoltării fetale, care se consideră a fi datorate acțiunii farmacologice a felodipinei”*.

Sarcina

În ceea ce privește fraza *„Trebuie exclusă existența sarcinii înainte de începerea tratamentului cu felodipină/trebuie luate măsuri contraceptive corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii”*, supravegherea siguranței întreprinsă de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Plendil nu a identificat efecte adverse legate de fertilitate sau sarcină care să fie excesive sau în creștere. În plus, în cursul primelor săptămâni de sarcină, embrionul este hrănit prin sacul vitelin și, în consecință, nu este expus la felodipina luată de mamă. De obicei, recunoașterea subiectivă a sarcinii are loc la sfârșitul acestei perioade. Se preconizează că pacienta a fost informată să solicite sfatul medicului în această situație și că se ține cont de toate aspectele terapiei, inclusiv de acțiunile care trebuie întreprinse în legătură cu întreruperea tratamentului cu felodipină. CHMP a aprobat poziția deținătorului autorizației de punere pe piață de a nu include *„Trebuie exclusă existența sarcinii înainte de începerea tratamentului cu felodipină/trebuie luate măsuri contraceptive corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii”* la punctul 4.6 din RCP-ul armonizat la nivelul UE pentru Plendil.

Formularea finală convenită este următoarea: *„Felodipina nu trebuie administrată în timpul sarcinii. În studiile non-clinice privind toxicitatea pentru reproducere au existat efecte asupra dezvoltării fetale, care se consideră a fi datorate acțiunii farmacologice a felodipinei”*.

Alăptarea

Propunerea inițială a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru formularea armonizată la nivelul UE pentru Alăptare a fost *„Felodipina este detectată în laptele matern. Totuși, când este luată în doze terapeutice de către mamele care alăptează, este puțin probabil să afecteze sugarul”*. CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să justifice suplimentar această frază sau, în cazul în care nu sunt disponibile date, să adauge faptul că, dată fiind lipsa datelor, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu felodipină. Deținătorul autorizației de punere pe piață a reformulat textul în conformitate cu solicitările CHMP: *„Felodipina a fost detectată în laptele matern și, din cauza insuficienței datelor privind efectul potențial asupra sugarului, tratamentul este contraindicat în timpul alăptării”*.

Fertilitatea

A fost convenită următoarea formulare:

Nu sunt disponibile date privind efectele felodipinei asupra fertilității pacientelor. Într-un studiu non-clinic asupra funcției de reproducere, efectuat la șobolan (vezi pct. 5.3), au existat efecte asupra dezvoltării fetale, dar fără efecte asupra fertilității, la doze apropiate de cea terapeutică.

Punctul 4.7 – Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pentru acest punct, CHMP a propus un text alternativ, în concordanță cu RCP-ul armonizat pentru amlodipină: *„Felodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau felodipină suferă de cefalee, greață, amețeli sau fatigabilitate, le poate fi afectată capacitatea de a reacționa. Se recomandă precauție în special la începutul tratamentului”*.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord cu formularea propusă mai sus.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

Formularea de la punctul 4.8 era divergentă. Propunerea pentru RCP-ul armonizat la nivelul UE se bazează pe PSB din 2011 și pe DCIE din octombrie 2012. Modificările constau în ștergerea formulărilor inutile și depășite, prezentarea în format tabelar și adăugarea hipotensiunii arteriale ca reacție adversă la medicament (RAM).

Deținătorul autorizației de punere pe piață a justificat ștergerea RAM prin utilizarea tehnicilor de extragere a datelor prin metoda empirică bayesiană pentru calculul scorului de disproporționalitate din baza de date privind siguranța generală a deținătorului autorizației de punere pe piață. Această metodă generează media geometrică empirică bayesiană (EBGM) cu un interval de încredere de 90 % (EB05 până la EB95). Deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat EB05 > 1,8 un posibil semnal, adică evenimentul este deseori raportat în mod disproporționat în asociere cu acel medicament. De asemenea, au fost realizate căutări în baza de date a sistemului de raportare a evenimentelor adverse al FDA (AERS) și în baza de date Vigibase a OMS. În general, CHMP consideră acceptabilă menționarea motivelor pentru neinclusiunea evenimentelor adverse în unul sau mai multe texte de la nivel național.

Punctul 4.9 – Supradozaj

CHMP a aprobat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață privind o reformulare minoră a punctului 4.9 din PSB și aplicarea acesteia ca text armonizat în toate statele membre din UE. CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să adauge informații privind cazul în care trebuie realizat un lavaj gastric.

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să scurteze textul privind proprietățile farmacodinamice, întrucât acesta includea părți cu relevanță clinică limitată sau care nu sunt considerate justificate prin dovezi clinice. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord să elimine părțile sugerate de CHMP.

Punctul 5.2 – Proprietăți farmacocinetice

Formularea de la punctul 5.2 era divergentă la nivelul tuturor statelor membre. Unora dintre statele membre le lipsea un text referitor la absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare. CHMP a aprobat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață privind adoptarea textului DCIE cu unele modificări, deoarece acesta include proprietățile farmacocinetice ale felodipinei.

Punctul 5.3 – Date preclinice de siguranță

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus utilizarea punctului 5.3 din DCIE pentru punctul cu date preclinice al RCP-ului armonizat la nivelul UE pentru felodipină, deoarece textul se bazează pe nomenclatura non-clinică actuală. CHMP a solicitat o serie de mențiuni suplimentare. Deținătorul autorizației de punere pe piață a inclus informațiile privind datele preclinice și textul ulterior adăugat pentru a preciza că nu se poate afirma cu certitudine că efectele farmacologice nu sunt relevante pentru om.

Motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață

În concluzie, pe baza evaluării propunerii și răspunsurilor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat seturi de documente armonizate privind informațiile referitoare la produs pentru Plendil și denumirile asociate.

Întrucât

- obiectul procedurii de sesizare constă în armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului;

CHMP a recomandat modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III pentru Plendil și denumirile asociate (vezi Anexa I).