

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменения в условията на разрешенията за употреба**

## Научни заключения

### Увод

Flopan съдържа епопростенол натрий (*epoprostenol sodium*), който е едновалентна натриева сол на епопростенол, естествен простаглантин, произвеждан от кръвоносните съдове. Той е силен инхибитор на тромбоцитната агрегация и също така силен вазодилататор.

Епопростенол натрий е показан за употреба при бъбречна хемодиализа, когато употребата на хепарин носи висок риск от предизвикване или обостряне на кървене. Епопростенол натрий е показан също за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ).

Flopan е разрешен за употреба в следните държави-членки: Австрия, Белгия, Република Чехия, Дания, Естония, Франция, Ирландия, Италия, Люксембург, Малта, Нидерландия, Испания, Обединеното Кралство и Норвегия.

Flopan е включен в списъка с продукти за хармонизиране на кратката характеристика на продукта (КХП) съгласно член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО. Поради различните национални решения, взети от държавите-членки по отношение на разрешението за употреба на гореспоменатия продукт (и свързаните с него имена), на 15 юни 2011 г. Европейската комисия уведоми секретариата на СМР/ЕМА за официално сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за да се отстранят разликите между КХП, одобрени на национално равнище, и по този начин да се хармонизират различните КХП, опаковки и листовки в Европейския съюз.

СМР оцени предложената от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) на продукта хармонизирана информация за продукта, като взе предвид съдържанието ѝ на национално равнище към момента и съществуващите научни данни, и обсъди показанията за всяко отделно медицинско състояние. Flopan е показан при белодробна артериална хипертония (БАХ) и бъбречна диализа. Наличните клинични проучвания за тези две показания бяха представени от ПРУ заедно с данни след разрешаването и в публикуваната литература и бяха разгледани от СМР по отношение на аспектите за ефикасност и безопасност. Основните разлики засягаха следните точки на КХП:

### Точка 4.1 – Терапевтични показания

Тази точка е една от тези, за които беше установена необходимост от хармонизация. Показанията, разрешени в различните държави-членки, са: белодробна артериална хипертония и бъбречна диализа. От СМР беше поискано да оцени наличните данни за показанията и да потвърди формулировката, предложена от ПРУ.

Следните данни от клинични проучвания бяха представени от ПРУ и обсъдени по време на процедурата на оценка.

Продължителните непрекъснати инфузии на епопростенол при пациенти с идиопатична или с наследствена белодробна артериална хипертония (БАХ) са проучени в две проспективни, отворени рандомизирани изпитвания с продължителност 8 и 12 седмици (N=25 и N=81, съответно), сравняващи епопростенол плюс конвенционална терапия спрямо самостоятелна конвенционална терапия. Конвенционалната терапия е варираща при различните пациенти и е включвала едно или всички от изброените: антикоагуланти по принцип при всички пациенти; перорални вазодилататори, диуретици и дигоксин при една втора до две трети от пациентите; и добавка на кислород при около половината от пациентите. С изключение на двама пациенти с функционален клас II съгласно класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA), всички пациенти са били с функционален клас III или IV. Тъй като резултатите от двете

проучвания са сходни, описани са обобщените резултати. Средната стойност от комбинирания изходен тест с измерване на разстоянието, което пациентът изминава за 6 минути с ходене, за групата на конвенционална терапия и за групата на епопростенол плюс конвенционална терапия е съответно 266 метра и 301 метра.

Подобренията в сравнение с изходните стойности на сърдечния индекс (0,33 спрямо -0,12 L/min/m<sup>2</sup>), ударния обем (6,01 спрямо -1,32 mL/удар), артериална кислородна консумация (1,62 спрямо -0,85%), средното белодробно артериално налягане (-5,39 спрямо 1,45 mm Hg), средното артериално налягане в дясното предсърдие (-2,26 спрямо 0,59 mm Hg), общата белодробна резистентност (-4,52 спрямо 1,41 Wood U), белодробната съдова резистентност (-3,60 спрямо 1,27 Wood U) и системната съдова резистентност (-4,31 спрямо 0,18 Wood U) са статически различни между пациентите, които са получавали продължително епопростенол, и тези, които не са. Няма значителна разлика в артериалното налягане между двете групи (-4,33 спрямо -3,05 mm Hg). Тези подобрения в хемодинамиката изглежда персистират, когато епопростенол е прилаган за най-малко 36 месеца в отворено, нерандомизирано проучване.

Статистическо значимо подобрение е наблюдавано в капацитета за физическо натоварване ( $p=0,001$ ), измерено чрез 6-минутен тест с ходене (6MWT) при пациенти, получаващи непрекъснато интравенозно епопростенол плюс конвенционална терапия (N=52) за 8 или 12 седмици, в сравнение с пациентите, получаващи само конвенционална терапия (N=54) (комбинирана промяна от изходно ниво за седмица 8 и 12 – медиана: 49 спрямо -4 метра; средно: 55 спрямо -4 метра). Подобрения се появяват най-рано след първата седмица от лечението. В края на периода на лечение в 12-седмичното проучване, преживяването е подобро при пациентите от функционален клас III и функционален клас IV по NYHA. Осем от 40 (20%) пациенти, получаващи само конвенционална терапия, са починали, докато нито един от 41 пациенти, получаващи епопростенол, не е починал ( $p=0,003$ ).

Продължителните непрекъснати инфузии на епопростенол при пациенти с белодробна артериална хипертония/заболявания от спектъра на склеродермията (PAH/SSD) са проучвани в проспективно, отворено рандомизирано изпитване с продължителност 12 седмици, сравняващо епопростенол плюс конвенционална терапия (N = 56) със самостоятелна конвенционална терапия (N = 55). С изключение на петима пациенти с функционален клас II по NYHA, всички пациенти са били с функционален клас III или с клас IV. Конвенционалната терапия варира при различните пациенти и включва едно или всички от изброените: антикоагуланти по принцип при всички пациенти; добавка на кислород и диуретици при две трети от пациентите, перорални вазодилататори при 40% от пациентите и дигоксин при една трета от пациентите. Основният очакван резултат е подобряване на резултатите от 6MWT. Средната изходна стойност за групата на конвенционална терапия и за групата на епопростенол плюс конвенционална терапия е съответно 240 метра и 270 метра. При пациенти, които са получавали продължително епопростенол, в сравнение с тези, които не са, е наблюдавано статистически значимо повишаване на сърдечния индекс (CI) и статистически значимо намаляване в средното белодробно артериално налягане (PAP<sub>m</sub>), средното артериално налягане в дясно предсърдие (RAP<sub>m</sub>), белодробната съдова резистентност (PVR) и средното системно артериално налягане (SAP<sub>m</sub>) след 12 седмици от лечението.

За 12 седмици е наблюдавана статистическа разлика ( $p<0,001$ ) в промяната спрямо изходното ниво за 6MWT в групата, получаваща епопростенол плюс конвенционална терапия, в сравнение с групата, получаваща само конвенционална терапия (медиана: 63,5 спрямо -36,0 метра; средно: 42.9 спрямо -40,7 метра).

При някои пациенти са наблюдавани подобрения в края на първата седмица от лечението. Повишаването на физическия капацитет е придружено от статистическо значимо подобряване на диспнеята, измерена чрез индекса за диспнея Borg. На седмица 12 функционалният клас по NYHA

се е подобрил при 21 от 51 (41%) пациенти, лекувани с епопростенол, в сравнение с нито един от 48 пациенти, лекувани само с конвенционална терапия. Въпреки това повечето пациенти в двете терапевтични групи (28/51 [55%] с епопростенол и 35/48 [73%] само с конвенционална терапия) не показват промени във функционалния клас и 2/51 (4%) пациенти, лекувани с епопростенол, и 13/48 (27%) пациенти, лекувани само с конвенционална терапия, са се влошили.

За бъбречна диализа ПРУ е представил преглед на 14 клинични проучвания, които изследват употребата на епопростенол при бъбречна диализа: три кръстосани проучвания, шест големи контролирани проучвания и пет проучвания в условията на спешност, известни като проучвания с разширен достъп.

Две проучвания (30 и 31) разглеждат възможността тромбоцитите на пациентите да станат рефрактерни при многократна употреба на епопростенол и по този начин да компрометират ефикасността на диализата при повтаряща се употреба. Епопростенол или хепарин са използвани по време на всяка диализа за един месец в изпитване 30 и за два месеца в изпитване 31. Няма индикация, че ефикасността е намалена при повтаряща се употреба на епопростенол или хепарин, както е показано по време на диализа с отстраняването на урея, креатинин, калций и с промяната в телесното тегло.

В големи контролирани проучвания и проучвания в условията на спешност, големи тромби са се образували при приблизително 9% (n=56) от всички диализи с епопростенол и при <1% (n=1) от диализата с хепарин. Повечето диализи с епопростенол (67%), които изискват заместване на изкуствения бъбрек, са завършени впоследствие с епопростенол без образуване на тромби. Въпреки това 9 от 27 диализи с епопростенол са неуспешни след многократни опити.

Проведени са две големи проспективни контролирани проучвания (19 и 27) и 5 проучвания в условията на спешност, за да се изследва кръвенето по време на диализа. Пациентите са разпределени в 1 до 4 рискови групи за кръвене, преди да се направи първата диализа от проучването. Всеки пациент е определен на случаен принцип за последователни диализи с хепарин или с епопростенол и е подложен на до 6 диализи за проучване 19 и до 3 диализи за проучване 27.

Пациенти с много висок риск от хеморагия са изследвани в големи контролирани проучвания; 12 пациенти с много висок риск от хеморагия са подложени на 35 диализи с епопростенол и 11 пациенти са подложени на 28 последователни диализи с хепарин. При проучванията в условията на спешност 16 пациенти са подложени на 24 диализи с епопростенол. Когато всички диализи се комбинират за всяко лечение (хепарин или епопростенол), повече пациенти, диализирани с хепарин, имат кръвене през деня преди диализата (-24-0 часа), в деня на диализата (0-24 часа) и в деня след диализата (24-48 часа), в сравнение с пациентите, диализирани с епопростенол, за същите периоди от време.

Пациентите с висок риск от хеморагия точно преди първата диализа в проучването, но които са имали кръвене в предходните 3 дни, са класифицирани с висок риск от хеморагия. Деветнадесет пациенти са подложени на 51 диализи с хепарин и 19 са подложени на 44 диализи с епопростенол в три големи контролирани проучвания. Осем пациенти са подложени на 21 диализи с епопростенол в проучвания в условията на спешност.

В големи контролирани проучвания е установено, че при комбинирането на всички диализи малко повече пациенти, диализирани с епопростенол, имат кръвене в периода преди диализата, по време на диализата и в дните след диализата, в сравнение с пациентите, диализирани с хепарин, за същите периоди от време. Няма сигурни доказателства, че пациентите, получаващи едното или другото лечение, се подобряват по-често или се влошават по-рядко.

При проучвания в условията на спешност в сравнение с всяка оценка преди диализата, честотата на кървене най-общо е намалявала с всяка диализа с епопростенол. В големи контролирани проучвания от пациентите, които продължават да имат кървене, най-общо тежестта се подобрява по-често и се влошава по-рядко при пациенти, получаващи хепарин.

Най-общо тези резултати показват, че бъбречната диализа с епопростенол има последователен положителен ефект при пациенти с много висок риск от хеморагия. При повечето пациенти кървенето е спряло с епопростенол, а при тези, при които кървенето е продължило, тежестта на кървенето се подобрява по-често, отколкото при пациенти на диализа с хепарин.

След като обсъди данните относно ефикасността и безопасността, СНМР се съгласява с окончателните показания на Flolan при белодробна артериална хипертония и бъбречна диализа, както е формулирано по-долу:

*Flolan е показан при*

*Белодробна артериална хипертония*

*Flolan е показан за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) (идиопатична или вродена БАХ и БАХ, свързана със заболявания на съединителната тъкан) при пациенти с функционален клас III-IV на симптомите по СЗО за подобряване на физическия капацитет (вж.точка 5.1).*

*Бъбречна диализа*

*Flolan е показан за употреба при хемодиализа в условията на спешност, когато употребата на хепарин носи висок риск за причиняване или обостряне на кървене или когато хепаринът е противопоказан поради други причини (вж.точка 5.1).*

#### **Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение**

Имаше разлики в точка 4.2 от КХП в държавите-членки. В някои случаи тези разлики бяха поради различия в показанията. Употребата на Flolan при деца и възрастни не е хармонизирана.

СНМР оцени приложените данни и препоръча тази точка да бъде преработена, като се раздели дозировката на епопростенол при БАХ за краткотрайно (кратко) дозово определяне спрямо дълготрайна непрекъсната инфузия.

За бъбречната диализа СНМР препоръча към информацията за продукта да се добави, че Flolan е подходящ само за непрекъсната инфузия, интраваскуларно или чрез кръвта, снабдяваща диализатора. Той се съгласява също с препоръчаната схема за инфузия при възрастни.

#### **Точка 4.3 - Противопоказания**

Има различия във формулировката на противопоказанията в различните държави-членки и в дадените подробности по отношение на тези противопоказания.

СНМР оцени данните от наличните клинични проучвания, данните след разрешаването и в публикуваната литература и се съгласи със следните противопоказания:

Flolan е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към активното вещество или към което и да било от помощните вещества, при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност в резултат от тежка дисфункция на лявата камера. Flolan не трябва да се прилага продължително при пациенти, които развиват белодробен оток по време на определяне на дозата.

#### **Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Има разлики в специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба, включени в точка 4.4 и в подробностите по отношение на тези предупреждения/предпазни мерки. Установените разлики включват събития, появили се по време на инфузията, исхемия при пациенти с тежка ангина пекторис.

CHMP се съгласява с преработката на тази точка и с добавянето на специални предупреждения за пациенти с коронарна артериална болест. Засиленият ефект на епопростенол за намаляване на артериално налягане поради ацетатния буфер, използван по време на бъбречната диализа, също е обхванат в тази точка.

#### **Други точки от КХП**

##### **Точка 4.6 - Фертилитет, бременност и кърмене**

CHMP се съгласява, че има ограничен обем данни за употребата на епопростенол при бременни жени (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Това беше повторено в точката от КХП. Също така CHMP се съгласява, че предвид липсата на алтернативни лекарства епопростенол може да се използва при жени, които избират да продължат бременността си въпреки известния риск от белодробна артериална хипертония по време на бременността. И накрая, тъй като липсват данни за ефекта на епопростенол върху фертилитета при хора, тази информация е включена в КХП, заедно с информацията от проучванията за репродуктивност върху животни, които са показали, че няма отражения върху фертилитета.

##### **Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции**

Предложението за промени в точка 4.8 се базира основно на Основния профил на безопасност (CSP), одобрен през 2009 г. по време на процедурата за разпределяне на работата по периодичния доклад за безопасност (IE/H/PSUR/0018/001).

Тази информация вече е представена на по-голяма част от държавите-членки и принципно е приета. От CHMP са поискани редакционни промени и разяснения в таблицата за НЛР.

В тази точка е добавен ефектът на предозиране върху артериалното налягане.

##### **Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства**

CHMP се съгласява, че предвид последните ръководства за КХП познатата отдавна информация от клинични проучвания, която обосновава индикациите, трябва да бъде добавена в тази точка.

От ПРУ беше поискано да оцени останалите точки от КХП, одобрени на национално равнище, и да предложи подходящи промени в текста, където има различия. В допълнение бяха коригирани малки печатни грешки. Всички тези промени бяха приети от CHMP.

##### **Опаковка**

Опаковката беше актуализирана в съответствие с последната версия 8 на Моделите за преглед на качеството на документите.

##### **Листовка**

Вследствие на промените в КХП са направени някои промени в листовката. След прилагането на промените беше проведен тест за ниво на разбираемост, който беше внесен и оценен по време на процедурата по сезиране. Окончателната формулировка на листовката беше приета от CHMP.

### **Качество– Модул 3**

ПРУ внесе за разглеждане предложение за хармониране на модула за качество. Информация за разработването, производството и контрола на праха и разтворителя за инфузионен разтвор бяха представени по необходимия начин. Резултатите от проведените изследвания показват достатъчно постоянство и еднаквост на важните характеристики за качеството на продукта и на свой ред, водят до заключението, че продуктът има постоянно и еднакво действие в клиниката. Въз основа на прегледа на данните СМР прие хармонизирания Модул 3.

В заключение, въз основа на оценката на предложението и отговорите на ПРУ и последвалите дискусии на Комитета, СМР прие хармонизираната информация за продукта Flolan и свързани с него имена. По специално бяха хармонизирани индикациите и свързаните с тях препоръки за дозировка, специалните предупреждения и информация за фертилитета, бременността и кърменето. Приет беше хармонизиран Модул 3. Въз основа на горното СМР счита, че съотношението полза/риск за Flolan и свързани с него имена е благоприятно и документите за хармонизираната информация за продукта могат да бъдат одобрени.

### **Основания за изменения в условията на разрешенията за употреба**

Като се има предвид че,

- Комитетът разгледа сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО,
- Комитетът разгледа установените разлики за Flolan и свързани с него имена по отношение на терапевтичните показания, дозировката, противопоказанията и специалните предупреждения,
- Комитетът направи преглед на внесените от ПРУ данни за наличните клинични проучвания, данните от проследяването на лекарствената безопасност и публикувана литература, които подкрепят предложената хармонизация на информацията за продукта.
- Комитетът се съгласи с хармонизацията на кратката характеристика на продукта, опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешения за употреба.

СМР препоръча изменения в условията на разрешенията за употреба, за които кратките характеристики на продукта и листовката са посочени в Приложение III за Flolan и свързани с него имена (виж Приложение I).