

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Úvod

Přípravek Flolan obsahuje epoprostenol sodný, což je sodná sůl epoprostenolu, přirozeně se vyskytující prostaglandin produkovaný cévami. Epoprostenol je vysoce účinný inhibitor agregace krevních destiček a zároveň patří k vysoce účinným vazodilatanciím.

Epoprostenol sodný je indikován k použití při hemodialýze v případech, kdy podání heparinu může vést k vysokému riziku krvácení nebo k jeho exacerbaci. Epoprostenol sodný je rovněž indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze.

Přípravek Flolan je schválen v těchto členských státech: Belgii, České republice, Dánsku, Estonsku, Francii, Irsku, Itálii, Lucembursku, Maltě, Nizozemsku, Rakousku, Spojeném království a Španělsku a rovněž v Norsku.

Přípravek Flolan je na seznamu přípravků, jejichž souhrny údajů o přípravku podléhají harmonizaci v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES. Vzhledem k tomu, že v členských státech byla přijata různá vnitrostátní rozhodnutí týkající se registrace výše uvedených přípravků (a jejich souvisejících názvů), Evropská komise dne 15. června 2011 informovala výbor CHMP / sekretariát agentury EMA o oficiálním předložení věci k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, aby se odstranily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku schválených jednotlivými státy a tyto rozdílné souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace se tak v rámci Evropské unie harmonizovaly.

Výbor CHMP posoudil harmonizované informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci přípravku, přičemž vzal v úvahu současné národní informace o přípravku a dostupné vědecké údaje a posoudil indikace pro každé jednotlivé onemocnění. Přípravek Flolan je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze a k hemodialýze. Držitel rozhodnutí o registraci předložil dostupné klinické studie pro obě tyto indikace, údaje získané po uvedení přípravku na trh a publikovanou literaturu. Výbor CHMP posoudil tyto informace s ohledem jak na účinnost, tak i na bezpečnost přípravku. Hlavní rozdíly byly v těchto bodech souhrnu údajů o přípravku:

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Tento bod je jedním z bodů, které je nutné harmonizovat. Indikace schválené v různých členských státech jsou: plicní arteriální hypertenze a hemodialýza. Výbor CHMP byl požádán, aby posoudil dostupné údaje týkající se těchto indikací a potvrdil znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil následující údaje z klinických studií, které byly posouzeny během hodnocení v rámci tohoto postupu.

Dlouhodobé kontinuální infuze epoprostenolu u pacientů s idiopatickou nebo dědičnou plicní arteriální hypertenzí byly zkoumány ve dvou prospektivních, otevřených, randomizovaných studiích v délce trvání 8 týdnů (N = 25) a 12 týdnů (N = 81), které porovnávaly konvenční léčbu v kombinaci s epoprostenolem a konvenční léčbu samotnou. Konvenční léčba se u různých pacientů lišila a zahrnovala některé nebo všechny tyto léky: antikoagulační v podstatě u všech pacientů, perorální vazodilatancia, diuretika a digoxin u jedné poloviny až dvou třetin pacientů a doplňkový kyslík přibližně u poloviny pacientů. Kromě 2 pacientů patřících do II. třídy podle klasifikace NYHA (New York Heart Association) spadali všichni pacienti buď do III., nebo IV. třídy podle klasifikace NYHA. Jelikož výsledky v těchto 2 studiích byly obdobné, uvádí se jejich souhrnné výsledky. Kombinované počáteční střední hodnoty testu 6minutovou chůzí byly ve skupině léčené konvenční léčbou 266 metrů a ve skupině léčené konvenční léčbou v kombinaci s epoprostenolem 301 metrů.

Zlepšení oproti počátečním hodnotám v případě srdečního indexu (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), tepového objemu (6,01 vs. -1,32 ml/tep), arteriální saturace kyslíkem (1,62 vs. -0,85 %), středního tlaku v plicní arterii (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), středního tlaku v pravé síni (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), celkové plicní rezistence (-4,52 vs. 1,41 WU), plicní cévní rezistence (-3,60 vs. 1,27 WU) a systémové cévní rezistence (-4,31 vs. 0,18 WU) byly statisticky rozdílné mezi pacienty, kteří dlouhodobě dostávali epoprostenol, a pacienty, kteří jej nedostávali. Rozdíl mezi středním systémovým arteriálním tlakem nebyl u těchto dvou skupin významný (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Toto hemodynamické zlepšení se jevílo jako přetrvávající, pokud byl epoprostenol podáván alespoň po dobu 36 měsíců v otevřené nerandomizované studii.

Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno u zátěžové kapacity ($p = 0,001$), měřené testem 6minutovou chůzí u pacientů, kterým byl kontinuálně podáván intravenózní epoprostenol v kombinaci s konvenční léčbou, ($N = 52$) po dobu 8 nebo 12 týdnů v porovnání s pacienty, kteří dostávali konvenční léčbu samotnou ($N = 54$) (kombinovaná změna v 8. a 12. týdnů oproti počátečním hodnotám – střední hodnota: 49 vs. -4 metrů; střední hodnota: 55 vs. -4 metrů). Zlepšení bylo zjevné již v prvním týdnu léčby. Na konci období léčby v 12týdenní studii se zvýšil počet přeživších pacientů patřících do III. a IV. třídy podle NYHA. 8 ze 40 (20 %) pacientů, kteří dostávali konvenční léčbu samotnou, zemřelo, zatímco nezemřel žádný ze 41 pacientů dostávajících epoprostenol ($p = 0,003$).

Dlouhodobé kontinuální infuze epoprostenolu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí / sklerodermickým onemocněním byly zkoumány v 12týdenní prospektivní, otevřené, randomizované studii, která porovnávala konvenční léčbu v kombinaci s epoprostenolem ($N = 56$) a konvenční léčbu samotnou ($N = 55$). Kromě 5 pacientů patřících do II. funkční třídy podle klasifikace NYHA spadali všichni pacienti buď do III., nebo IV. funkční třídy podle NYHA. Konvenční léčba se u různých pacientů lišila a zahrnovala některé nebo všechny tyto léky: antikoagulancia v podstatě u všech pacientů, doplňkový kyslík a diuretika u dvou třetin pacientů, perorální vazodilatancia u 40 % pacientů a digoxin u jedné třetiny pacientů. Primární cílový ukazatel účinnosti v této studii bylo zlepšení hodnot v testu 6minutovou chůzí. Střední počáteční hodnota činila ve skupině léčené konvenční léčbou 240 metrů a ve skupině léčené konvenční léčbou v kombinaci s epoprostenolem 270 metrů. Statisticky významné zvýšení srdečního indexu a statisticky významná snížení hodnot středního tlaku v plicní arterii, středního tlaku v pravé síni, plicní cévní rezistence a systémového arteriálního tlaku po 12 týdnech léčby bylo pozorováno u pacientů, kteří dlouhodobě dostávali epoprostenol, v porovnání s pacienty, kteří jej nedostávali.

Po 12 týdnech byl pozorován statistický rozdíl ($p < 0,001$) ve změně oproti počátečním hodnotám v testu 6minutovou chůzí u skupiny, která dostávala konvenční léčbu v kombinaci s epoprostenolem, v porovnání se skupinou, která dostávala pouze konvenční léčbu (střední hodnota: 63,5 vs. -36,0 metrů; střední hodnota: 42,9 vs. -40,7 metrů).

U některých pacientů bylo zlepšení zjevné na konci prvního týdne léčby. Zvýšení zátěžové kapacity bylo provázeno statisticky významným zlepšením dyspnoe, měřeno podle Borgova indexu dyspnoe. V 12. týdnu se funkční třída podle NYHA zlepšila u 21 z 51 (41 %) pacientů léčených epoprostenolem v porovnání s žádným ze 48 pacientů léčených konvenční léčbou samotnou. Nicméně více pacientů v obou léčebných skupinách (28/51 [55 %] pacientů ve skupině léčené epoprostenolem a 35/48 [73 %] pacientů ve skupině léčené konvenční léčbou samotnou) nevykázalo žádnou změnu funkční třídy a ke zhoršení došlo u 2/51 (4 %) pacientů ve skupině léčené epoprostenolem a u 13/48 (27 %) pacientů ve skupině léčené konvenční léčbou samotnou.

S ohledem na hemodialýzu držitel rozhodnutí o registraci předložil přehled 14 klinických studií, které zkoumaly použití epoprostenolu při hemodialýze: tři zkřížené studie, šest hlavních kontrolovaných studií a pět akutních studií, známých také jako programy rozšířeného přístupu.

Dvě studie (30 a 31) se zabývaly možností, že krevní destičky pacientů mohou získat rezistenci na opakované podávání epoprostenolu, což by při dlouhodobém používání mohlo omezovat účinnost dialýzy. Epoprostenol nebo heparin byly používány při každé dialýze po dobu jednoho měsíce ve studii 30 a po dobu dvou měsíců ve studii 31. Nebyly k dispozici žádné ukazatele, které by potvrdily pokles účinnosti při opakovaném podávání epoprostenolu nebo heparinu, na které poukazuje odstranění dusíku močoviny v krvi, kreatininu a draslíku a změny tělesné hmotnosti mezi dialýzami.

V hlavních kontrolovaných studiích a akutních studiích se výrazná srážlivost vyskytovala přibližně u 9 % (n = 56) všech dialýz s epoprostenolem a u < 1 % (n = 1) dialýz s heparinem. Většina dialýz s epoprostenolem (67 %), které vyžadovaly zavedení umělé ledviny, byla následně dokončena s epoprostenolem bez výskytu sraženin. 9 z 27 dialýz s epoprostenolem však skončilo i přes četné pokusy neúspěšně.

Za účelem zkoumání krvácení během dialýz byly provedeny dvě hlavní prospektivní, kontrolované studie (19 a 27) a 5 akutních studií. Před provedením první dialýzy v rámci studie byli pacienti zařazeni do 1 ze 4 skupin podle rizika krvácení. Každému pacientovi byla náhodně přiřazena série dialýz s heparinem nebo epoprostenolem, přičemž každý pacient podstoupil až 6 dialýz během účasti ve studii 19 a až 3 dialýzy během účasti ve studii 27.

Pacienti s velmi vysokým rizikem krvácení byli hodnoceni v hlavních kontrolovaných studiích. 12 pacientů s velmi vysokým rizikem krvácení podstoupilo 35 dialýz s epoprostenolem a 11 pacientů absolvovalo 28 dialýz s heparinem. V akutních studiích podstoupilo 16 pacientů 24 dialýz s epoprostenolem. Když se zkombinovaly všechny dialýzy v rámci každé léčby (heparinem nebo epoprostenolem), během dne před dialýzou (-24-0 hodin), v den dialýzy (0-24 hodin) a den po dialýze (24-28 hodin) krvácelo více pacientů léčených heparinem než pacientů léčených epoprostenolem ve stejných časových obdobích.

Pacienti s vysokým rizikem krvácení bezprostředně před provedením první dialýzy v rámci studie, kteří však krváceli v průběhu 3 dní před dialýzou, byli klasifikováni jako pacienti s vysokým rizikem krvácení. V hlavních kontrolovaných studiích dostalo 19 pacientů 51 dialýz s heparinem a 19 pacientů 44 dialýz s epoprostenolem. V akutních studiích absolvovalo 8 pacientů 21 dialýz s epoprostenolem.

Když se v hlavních kontrolovaných studiích zkombinovaly všechny dialýzy, krvácení se ve dnech před dialýzou, během dialýzy a po ní nepatrně více projevilo u pacientů léčených epoprostenolem v porovnání se stejnými obdobími u pacientů léčených heparinem. Nebyl zjištěn žádný jasný konzistentní průkaz, že by u pacientů podstupujících kteroukoli léčbu docházelo častěji ke zlepšení nebo méně často ke zhoršení.

V akutních studiích byl v porovnání s hodnocením před každou dialýzou výskyt krvácení obecně nižší při každé dialýze s epoprostenolem. Z pacientů, u nichž krvácení přetrvávalo, se v rámci hlavních kontrolovaných studií závažnost krvácení obecně zmírňovala častěji a zvyšovala méně často u pacientů léčených heparinem.

Celkově tyto výsledky ukazují, že hemodialýza s epoprostenolem byla trvale přínosná u pacientů s vysokým rizikem krvácení. Více pacientů přestalo krváčet při léčbě epoprostenolem a z těch, u nichž krvácení přetrvávalo, se závažnost krvácení zmírnila častěji než u pacientů podstupujících dialýzu s heparinem.

Na základě diskuse o údajích týkajících se účinnosti a bezpečnosti se výbor CHMP shodl na konečných indikacích přípravku Flolan k plicní arteriální hypertenzi a hemodialýze v tomto znění:

Přípravek Flolan je indikován k

plicní arteriální hypertenzi

Přípravek Flolan je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (idiopatické nebo dědičné plicní arteriální hypertenze a plicní arteriální hypertenze spojené s onemocněními pojivové tkáně) u pacientů s příznaky III.–IV. funkční třídy podle klasifikace WHO s cílem zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

hemodialýze

Přípravek Flolan je indikován k užití při hemodialýze v naléhavých případech, kdy podání heparinu představuje vysoké riziko vyvolání krvácení nebo jeho exacerbace, nebo pokud je podání heparinu kontraindikováno z jiných důvodů (viz bod 5.1).

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Ve znění bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku byly zjištěny rozdíly mezi jednotlivými členskými státy. V některých případech byly tyto rozdíly důsledkem rozdílných indikací. Použití přípravku Flolan u dětí a starších osob není harmonizováno.

Výbor CHMP vyhodnotil předložené údaje a doporučil přepracování tohoto bodu tak, aby se údaje o dávkování epoprostenolu při léčbě plicní arteriální hypertenze krátkodobými (akutními) dávkami oddělili od údajů o dávkování epoprostenolu při léčbě plicní arteriální hypertenze dlouhodobou kontinuální infuzí.

Pokud jde o hemodialýzu, výbor CHMP doporučil doplnit do informací o přípravku, že přípravek Flolan je vhodný pouze pro kontinuální infuzi aplikovanou buď intravenózně, nebo v krvi, která proudí do dialyzátoru. Byl rovněž schválen doporučený harmonogram infuzí u dospělých.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Existují rozdíly ve znění kontraindikací v jednotlivých členských státech a informacích uvedených v souvislosti s těmito kontraindikacemi.

Výbor CHMP vyhodnotil údaje získané z klinických studií, údaje získané po uvedení přípravku na trh a publikovanou literaturu a schválil tyto kontraindikace:

Přípravek Flolan je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a u pacientů s městnavým srdečním selháním v důsledku těžké dysfunkce levé komory. Přípravek Flolan se nesmí dlouhodobě používat u pacientů, u nichž v průběhu titrace dávky dojde k rozvoji plicního edému.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Existují rozdíly ve zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití uvedených v bodě 4.4 a v informacích uvedených v souvislosti s těmito upozorněními/opatřeními. Mezi zjištěné rozdíly patří příhody, k nimž dochází během infuze, a ischemie u pacientů se závažnou anginou.

Výbor CHMP se shodl na přepracování tohoto bodu a doplnění upozornění týkající se pacientů s onemocněním koronárních tepen. Zesílené hypotenzní účinky epoprostenolu v důsledku acetaátového pufru používaného při hemodialýze byl v tomto bodě rovněž zdůrazněn.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Výbor CHMP se shodl, že údaje o podávání epoprostenolu těhotným ženám jsou omezené (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Tato informace byla opakovaně uvedena v příslušném bodě souhrnu údajů o přípravku. Výbor CHMP se dále shodl, že pokud nebudou k dispozici alternativní léky, lze epoprostenol podávat těm ženám, které se rozhodnou pokračovat v těhotenství navzdory známému riziku plicní arteriální hypertenze během těhotenství. Jelikož neexistují žádné údaje týkající se účinků epoprostenolu na fertilitu člověka, byla tato informace uvedena v souhrnu údajů o přípravku společně s informací o studiích reprodukční toxicity na zvířatech, které neprokázaly žádné účinky na fertilitu.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Navrhované změny v bodě 4.8 byly založeny především na hlavním bezpečnostním profilu, který byl schválen v roce 2009 v rámci postupu dělby práce s ohledem na pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti (IE/H/PSUR/0018/001).

Tato informace již byla k dispozici ve většině členských států a byla všeobecně přijatelná. Výbor CHMP si vyžádal redakční úpravy a upřesnění v tabulce nežádoucích účinků.

Do tohoto bodu byl přidán vliv předávkování na tlak krve.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP se shodl, že s ohledem na nejnovější pokyny týkající se souhrnu údajů o přípravku je nutné do tohoto bodu doplnit dlouhodobě známé informace z klinických studií potvrzující opodstatněnost indikací.

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby vyhodnotil všechny ostatní body souhrnů údajů o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni a navrhl příslušné změny v textu tam, kde existují rozdíly. Kromě toho byly opraveny drobné typografické chyby. Výbor CHMP se všemi těmito změnami souhlasil.

Označení na obalu

Označení na obalu bylo aktualizováno v souladu s nejnovější šablonou pracovní skupiny QRD v8.

Příbalová informace

Vzhledem ke všem změnám v souhrnu údajů o přípravku je nutné provést také několik odpovídajících změn v příbalové informaci. Po zapracování oprav byl proveden test srozumitelnosti, který byl předložen a zhodnocen v rámci postupu přezkoumání. Výbor CHMP schválil konečné znění příbalové informace.

Kvalita – modul 3

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh harmonizace modulu kvality. Informace týkající se vývoje, výroby a kontroly prášku pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem byly předloženy v uspokojivé míře. Výsledky provedených testů vykazují uspokojivou konzistenci a jednotnost důležitých charakteristik kvality přípravku, což následně vede k závěru, že přípravky by měly mít uspokojivý a jednotný účinek v klinické praxi. Na základě přezkoumání údajů přijal výbor CHMP harmonizovaný modul 3.

Závěrem výbor CHMP na základě posouzení návrhu a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a následné diskuse v rámci výboru CHMP přijal harmonizovanou informaci o přípravku Flolan

a souvisejících názvech. Byly harmonizovány především indikace a s nimi související doporučení týkající se dávkování, upozornění a informace týkající se fertility, těhotenství a kojení. Dále byl přijat harmonizovaný modul 3. Na základě výše uvedeného výbor CHMP usuzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku Flolan a souvisejících názvů je příznivý a harmonizované informace o přípravku je možné schválit.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení věci k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor posoudil zjištěné rozdíly týkající se přípravku Flolan a souvisejících názvů v souvislosti s terapeutickými indikacemi, dávkováním, kontraindikacemi a upozorněními,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na základě existujících klinických studií, údaje o farmakovigilanci a publikovanou literaturu potvrzující opodstatněnost navržené harmonizace informací o přípravku,
- výbor schválil harmonizaci souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci navrženou držitelem rozhodnutí o registraci,

výbor doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Flolan a souvisejících názvů (viz příloha I), jejichž souhrn údajů o přípravku a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.