

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Indledning

Flolan indeholder epoprostenolnatrium, som er mononatriumsaltet af det naturlige prostaglandin epoprostenol, der produceres af blodkarrene. Det er en potent hæmmer af trombocyttaggregation og er desuden en potent vasodilator.

Epoprostenolnatrium er indiceret til anvendelse ved renal dialyse, hvor brug af heparin medfører høj risiko for blødning eller forværring af blødning. Epoprostenolnatrium er desuden indiceret til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH).

Flolan er godkendt i følgende medlemsstater: Østrig, Belgien, Tjekkiet, Danmark, Estland, Frankrig, Irland, Italien, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Spanien og Det Forenede Kongerige samt Norge.

Flolan er optaget på listen over produkter, der kræver harmonisering af produktresuméet i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF. På grund af medlemsstaternes divergerende nationale afgørelser ved godkendelsen af ovenstående produkt (og relaterede navne) indgav Europa-Kommissionen den 15. juni 2011 en officiel henvisning til CHMP/EMA's sekretariat i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer og derved harmonisere produktresuméer, etikettering og indlægssedler i EU.

CHMP vurderede den harmoniserede produktinformation, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen for produktet. Herunder tog udvalget hensyn til de nuværende nationale produktinformationer og de foreliggende videnskabelige data, og drøftede hver af de enkelte sygdomstilstande. Flolan er indiceret til pulmonal arteriel hypertension (PAH) og renal dialyse. De foreliggende kliniske undersøgelser ved begge disse indikationer blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med data fra undersøgelser efter markedsføring og publiceret litteratur. CHMP gennemgik dette materiale med henblik på virkning og sikkerhed. Hoveddivergenserne vedrørte følgende afsnit i produktresuméet:

Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer

Dette afsnit er blandt dem, der bør harmoniseres. I medlemsstaterne er følgende indikationer godkendt: Pulmonal arteriel hypertension og renal dialyse. CHMP blev anmodet om at vurdere de foreliggende data vedrørende indikationerne og bekræfte den ordlyd, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Følgende data fra kliniske undersøgelser er fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og blev drøftet som led i denne procedure:

Der er udført to prospektive, åbne, randomiserede undersøgelser af 8 og 12 ugers varighed hos patienter med idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriel hypertension (PAH) (henholdsvis med N=25 og N=81). Heri blev kroniske, kontinuerlige infusioner af epoprostenol, kombineret med konventionel terapi, sammenlignet med konventionel terapi alene. Den konventionelle terapi afveg mellem patienterne og omfattede alle eller nogle af følgende: antikoagulantia hos stort set alle patienter; orale vasodilatorer, diuretika og digoxin hos halvdelen til to tredjedele af patienterne; iltsupplement til omkring halvdelen af patienterne. Bortset fra 2 patienter med NYHA (New York Heart Association) funktionsklasse II var alle patienter af funktionsklasse III eller IV. Da de to undersøgelser gav samme resultater, beskrives disse poollet. De kombinerede medianværdier af 6-minutters gangtest var henholdsvis 266 m og 301 m for gruppen på konventionel terapi og gruppen på epoprostenol plus konventionel terapi.

Der var statistisk signifikant forskel for følgende parametre mellem de patienter, fik kronisk behandling med epoprostenol, og dem, der ikke fik det: Bedring fra baseline i kardialt indeks (0,33 versus -0,12 l/min/m²), slagvolumen (6,01 versus -1,32 ml/slag), arteriel iltmætning (1,62 versus -0,85 %), pulmonalt arterielt middeltryk (-5,39 versus 1,45 mmHg), middeltryk i højre atrium (-2,26 versus 0,59 mmHg), total pulmonal modstand (-4,52 versus 1,41 Wood U), pulmonal vaskulær modstand (-3,60 versus 1,27 Wood U) og systemisk vaskulær modstand (-4,31 versus 0,18 Wood U). Det systemiske arterielle middeltryk var ikke signifikant forskelligt i de to grupper (-4,33 versus -3,05 mmHg). Disse hæmodynamiske forbedringer syntes at vedvare, mens epoprostenol blev administreret i mindst 36 måneder i en åben, ikke randomiseret undersøgelse.

Hos de patienter, der fik kontinuerlig intravenøs epoprostenol plus konventionel terapi (N=52) i 8-12 uger, sås statistisk signifikant bedring i fysisk kapacitet (p=0,001), målt ved seks minutters gangtest (6MWT), i forhold til dem, der fik konventionel terapi alene (N=54) (kombineret ændring fra baseline i uge 8 og uge 12 – median: 49 versus -4 meter; gennemsnit: 55 versus -4 meter). Forbedringen kunne iagttages så tidligt som i første behandlingsuge. Ved afslutningen af behandlingsperioden i 12-ugers undersøgelsen var overlevelsen forbedret for patienter med NYHA funktionsklasse III og IV. 8 af 40 (20 %) af de patienter, der fik konventionel terapi alene, afgik ved døden, hvorimod der ikke var dødsfald blandt de 41 patienter, der fik epoprostenol (p=0,003).

I en prospektiv, åben, randomiseret 12-ugers undersøgelse hos patienter med sygdom i spektret pulmonal arteriel hypertension/sklerodermi (PAH/SSD) blev epoprostenol, givet som kroniske kontinuerlige infusioner kombineret med konventionel terapi (N = 56), hvilket sammenlignedes med konventionel terapi alene (N = 55). Bortset fra 5 patienter med NYHA funktionsklasse II var alle patienter enten i funktionsklasse III eller IV. Den konventionelle terapi afveg mellem patienterne og omfattede alle eller nogle af følgende: antikoagulantia hos stort set alle patienter, iltsupplement og diuretika til to tredjedele af patienterne, orale vasodilatorer til 40 % af patienterne, samt digoxin til en tredjedel af patienterne. Det primære effektrelaterede endepunkt i forsøget var forbedring i 6MWT. Den mediane baseline-værdi var henholdsvis 240 m og 270 m i gruppen på konventionel terapi og i gruppen på epoprostenol plus konventionel terapi. Efter 12-ugers behandling var der statistisk signifikant stigning i kardialt indeks (CI) og statistisk signifikant fald i pulmonal arterielt middeltryk (PAP_m), middeltryk i højre atrium (RAP_m), pulmonal vaskulær modstand (PVR) og systemisk arterielt middeltryk (SAP_m) hos patienter, der blev behandlet kronisk med epoprostenol, i forhold til dem, der ikke fik denne behandling.

Gennem 12 uger var der statistisk signifikant forskel (p<0.001) i ændringen i 6MWT fra baseline mellem den gruppe, der fik epoprostenol plus konventionel terapi, og den gruppe, der fik konventionel terapi alene (median: 63,5 versus -36,0 meter; gennemsnit: 42,9 versus -40,7 meter).

Forbedringerne kunne hos nogle patienter ses så tidligt som i første behandlingsuge. Stigningen i fysisk kapacitet var ledsaget af statistisk signifikant forbedring af dyspnø, målt ved Borg-dyspnøindeks. I uge 12 var NYHA funktionsklassen blevet bedre hos 21 af 51 (41 %) patienter, der blev behandlet med epoprostenol, hvorimod der ikke var bedring hos de 48 patienter, der blev behandlet med konventionel terapi alene. Hos størstedelen af patienterne i begge behandlingsgrupper (28/51 [55 %] på epoprostenol og 35/48 [73 %] på konventionel terapi alene) var der imidlertid ingen bedring i funktionsklasse, og hos 2/51 (4 %) på epoprostenol og 13/48 (27 %) på konventionel terapi var der en forværring.

Vedrørende renal dialyse fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en gennemgang af 14 kliniske undersøgelser, hvor epoprostenol blev anvendt ved renal dialyse: tre overkrydsningsundersøgelser, seks kontrollerede hovedundersøgelser og fem undersøgelser ved akut anvendelse, der også blev betegnet som undersøgelser med udvidet adgang.

I to undersøgelser (30 og 31) undersøgte, om gentagen anvendelse af epoprostenol kan medføre, at trombocytterne bliver refraktære, hvilket på længere sigt vil forringe effektiviteten af dialysen.

Ved hver dialyse blev der anvendt epoprostenol eller heparin i en måned i undersøgelse 30 og 2 måneder i undersøgelse 31. Intet tydede på forringet effektivitet ved gentagen brug af epoprostenol eller heparin, vurderet ud fra den intradialytiske fjernelse af blodets indhold af urinkvælstof, kreatinin og kalium samt vægtændringer.

I de kontrollerede hovedundersøgelser og undersøgelserne ved akut anvendelse forekommer større koagulationsepisoder ved ca. 9 % (n=56) af alle dialyser med epoprostenol og ved <1 % (n=1) af dialyser med heparin. De fleste af de dialyser med epoprostenol (67 %), hvor udskiftning af den kunstige nyre var nødvendig, blev efterfølgende suppleret med epoprostenol uden koagulation. 9 ud af 27 dialyser med epoprostenol mislykkedes imidlertid trods gentagne forsøg.

Der blev udført to prospektive, kontrollerede hovedundersøgelser (19 og 27) og fem undersøgelser ved akut anvendelse til at belyse blødning under dialyse. Patienterne blev tilordnet en af fire blødningsrisikogrupper, inden de fik den første dialyse i undersøgelsen. Hver patient blev tilfældigt tilordnet til en sekvens af dialyser med enten heparin eller epoprostenol og fik op til seks dialyser pr. inklusion i undersøgelse 19 og op til 3 dialyser pr. inklusion i undersøgelse 27.

Patienter med meget høj blødningsrisiko blev vurderet i kontrollerede hovedundersøgelser; 12 patienter med meget høj blødningsrisiko fik 35 dialyser med epoprostenol, og 11 patienter fik 28 dialyser med heparin. I undersøgelserne ved akut anvendelse fik 16 patienter 24 dialyser med epoprostenol. Når alle dialyser blev kombineret for hver behandling (heparin eller epoprostenol), var der blandt patienterne på heparin flere, der blødte i døgnen før dialysen (-24-0 timer), i dialyседøgnen (0-24 timer) og i døgnen efter dialysen (24-48 timer) end blandt de patienter, der blev behandlet med epoprostenol i samme perioder.

Patienter, der havde høj blødningsrisiko lige inden deres første dialyse i undersøgelsen, og som havde blødt inden for de foregående 3 døgn, blev klassificeret som patienter med høj blødningsrisiko. 19 patienter fik 51 dialyser med heparin, og 19 fik 44 dialyser med epoprostenol i kontrollerede hovedundersøgelser. 8 patienter fik 21 dialyser med epoprostenol i undersøgelser ved akut anvendelse.

For alle dialyser i de kontrollerede hovedundersøgelser under ét syntes der at være lidt flere patienter på epoprostenol, der blødte i døgnene før dialysen, under dialysen og efter dialysen, end patienterne på heparin i de samme perioder. Der var ikke samstemmende dokumentation for, at patienternes tilstand oftere bedredes eller mindre ofte forværredes med nogen af de to behandlinger.

I undersøgelserne ved akut anvendelse var blødningsforekomsten sædvanligvis lavere ved dialyse med epoprostenol end før dialyse. Hos de patienter i de kontrollerede hovedundersøgelser, der fortsat havde blødninger, aftog sværheden generelt oftere og tiltog sjældnere, når patienterne fik heparin.

Samlet viser resultaterne, at renal dialyse med epoprostenol konsekvent var til fordel for patienter med meget høj blødningsrisiko. Ved behandling med epoprostenol ophørte blødningen hos en større andel af patienterne, og ved fortsat blødning aftog blødningen oftere end hos patienter i dialyse med heparin.

Efter drøftelsen af data vedrørende virkning og sikkerhed vedtog CHMP de endelige indikationer for Flolan til pulmonal arteriel hypertension og renal dialyse i henhold til følgende ordlyd:

Flolan er indiceret til:

Pulmonal arteriel hypertension

Forbedring af den fysiske kapacitet ved pulmonal arteriel hypertension (PAH) (idiopatisk eller hereditær PAH og PAH ved bindevævssygdomme) hos patienter med symptomer af WHO funktionsklasse III-IV (se afsnit 5.1).

Renal dialyse

Anvendelse ved hæmodialyse i akutte situationer, hvor heparin medfører højere risiko for blødning eller forværring af blødning, eller hvor heparin på anden måde er kontraindiceret (se afsnit 5.1).

Afsnit 4.2 – Dosering og indgivelsesmåde

Der er divergenser mellem medlemsstaterne med hensyn til afsnit 4.2 i produktresuméet. I nogle tilfælde består divergenserne i forskelle i indikationer. Anvendelse af Flolan til børn og ældre er ikke harmoniseret.

CHMP vurderede de forelagte data og anbefalede, at dette afsnit blevet omordnet gennem udskillelse af kortvarig (akut) dosisfastlæggelse for epoprostenol ved PAH fra kontinuerlig kronisk infusion.

Hvad angår renal dialyse anbefalede CHMP, at det i produktinformationen angives, at Flolan udelukkende er egnet til kontinuerlig infusion, enten intravaskulært eller i blodtilførslen til dialyseapparatet. Udvalget fastlagde desuden anbefalinger for en infusionsplan for voksne.

Afsnit 4.3 – Kontraindikationer

Der er divergenser mellem medlemsstaterne i ordlyden af kontraindikationerne og i, hvor detaljeret kontraindikationerne er angivet.

CHMPet gennemgik data fra de foreliggende kliniske undersøgelser, data efter markedsføring og den publicerede litteratur, og vedtog følgende kontraindikationer:

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne samt kronisk hjerteinsufficiens som følge af svær dysfunktion af venstre ventrikel. Flolan må ikke anvendes kronisk til patienter, som får lungeødem under dosisfastsættelsen.

Afsnit 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er forskelle i de særlige advarsler og forsigtighedsregler i afsnit 4.4 og i, hvor detaljeret disse advarsler/forsigtighedsregler er angivet. Divergenserne vedrører hændelser under infusionen og iskæmi hos patienter med svær angina.

CHMP vedtog omordning af dette afsnit og tilføjelse af advarslen om patienter med koronararteriesygdom. I dette afsnit fremhævedes ligeledes den forstærkede hypotensive virkning af epoprostenol som følge af den acetatbuffer, der anvendes ved renal dialyse.

Andre afsnit i produktresuméet

Afsnit 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

CHMP fandt, at der er begrænsede data om anvendelse af epoprostenol til gravide kvinder (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Dette blev anført i det pågældende afsnit i produktresuméet. CHMP fandt ligeledes, at epoprostenol på baggrund af manglende medikamentelle behandlingsalternativer kan anvendes hos kvinder, der vælger at fortsætte graviditeten trods den kendte risiko for pulmonal arteriel hypertension under graviditeten. Da der endelig ikke foreligger data om virkningerne af epoprostenol på fertiliteten hos mennesker, blev dette angivet i produktresuméet sammen med oplysningen om, at reproduktionsundersøgelser i dyr ikke har vist indvirkning på fertiliteten.

Afsnit 4.8 – Bivirkninger

Forslaget om ændringer i afsnit 4.8 var hovedsagelig baseret på de centrale sikkerhedsoplysninger (CSP), der blev godkendt i 2009 under arbejdsdelingsproceduren vedrørende PSUR (IE/H/PSUR/0018/001).

Oplysningerne fandtes allerede i størstedelen af medlemsstaterne og kunne i det store hele godkendes. CHMP anmodede om redaktionelle ændringer og præciseringer i tabellen over bivirkninger.

Virkingen af overdosering på blodtrykket blev tilføjet i dette afsnit.

Afsnit 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

På baggrund af de seneste retningslinjer for produktresuméer har CHMP vedtaget, at det er nødvendigt at tilføje de velkendte oplysninger fra de kliniske undersøgelser, der begrundes indikationerne.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at vurdere alle øvrige afsnit i de nationalt godkendte produktresuméer og foreslå passende ændringer i teksten, hvor der er divergenser. Desuden blev der rettet mindre trykfejl. Alle disse ændringer blev godkendt af CHMP.

Mærkning

Mærkningen er blevet opdateret i henhold til den seneste ORD v8-template.

Indlægsseddel

Ændringerne i produktresuméet medførte adskillige tilsvarende ændringer i indlægssedlen. Efter ændringerne blev der foretaget en læsbarhedstest, som blev vurderet i henvisningsproceduren. Ordlyden af den endelige indlægsseddel blev vedtaget af CHMP.

Kvalitet – Modul 3

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et forslag om harmonisering af modulet vedrørende kvalitet. Oplysninger om udvikling, fremstilling og kontrol af pulveret og solvenset til infusionsvæske, opløsning, er fremlagt tilfredsstillende. Resultaterne af de udførte test viser tilfredsstillende ensartethed af de vigtigste kvalitetsegenskaber ved produktet, og det konkluderes, at produkterne må forventes at have tilfredsstillende og ensartede egenskaber i klinikken. Baseret på gennemgangen af data vedtog CHMP et harmoniseret Modul 3.

Afsluttende vedtog CHMP den harmoniserede produktinformation for Flolan og relaterede navne på grundlag af vurderingen af forslaget og besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og efter drøftelserne i udvalget. Herunder blev indikationerne og de tilhørende doseringsanvisninger, advarsler og oplysninger om fertilitet, graviditet og amning harmoniseret. Der vedtoges ligeledes et harmoniseret Modul 3. På ovenstående grundlag finder CHMP, at benefit/risk-forholdet for Flolan og relaterede navne er positivt, og at den harmoniserede produktinformation kan godkendes.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser vedrørende Flolan og relaterede navne hvad angår terapeutiske indikationer, dosering, kontraindikationer og advarsler,
- udvalget gennemgik de data, der er forelagt indehaverne af markedsføringstilladelsen fra eksisterende kliniske undersøgelser og data vedrørende lægemiddelovervågning og den publicerede litteratur, som begrundes den foreslåede harmonisering af produktinformationen,
- udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Flolan og relaterede navne (se bilag I).